

# Epidemiologie der Pulswellengeschwindigkeit – Bestimmung von Einflussfaktoren und Referenzwerten anhand der bevölkerungsbezogenen LIFE-Adult-Studie

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät

der Universität Leipzig

|                    |   |
|--------------------|---|
| eingereicht von    | Daniel Baier  |
| geboren am         | 29.06.1992 in Heilbronn   |
| angefertigt an der | Universität Leipzig, Medizinische Fakultät,<br>Institut für Medizinische Informatik, Statistik<br>und Epidemiologie (IMISE) |
| Betreuer:          | Prof. Dr. Markus Scholz   |

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 19.11.2019

# Bibliographische Beschreibung

Baier, Daniel

Epidemiologie der Pulswellengeschwindigkeit – Bestimmung von Einflussfaktoren und Referenzwerten anhand der bevölkerungsbezogenen LIFE-Adult-Studie

Universität Leipzig, Dissertation

40 S., 56 Lit., 1 Abb.

Referat:

Die Arbeit beschäftigt sich mit der epidemiologischen Auswertung der im Rahmen der LIFE-Adult-Studie (Leipziger Forschungszentrum für Zivilisationserkrankungen) erhobenen Parameter der Pulswellengeschwindigkeit. Die Pulswellengeschwindigkeit stellt als nichtinvasives Maß der arteriellen Gefäßsteifigkeit einen unabhängigen Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität dar. Darüber hinaus gehört sie zu den Markern des asymptomatischen Organschadens und ermöglicht damit eine Auskunft über Vorläuferstadien von kardiovaskulären Erkrankungen. In Studien und der klinischen Praxis werden aktuell verschiedene Parameter der Pulswellengeschwindigkeit verwendet und unterschiedliche technische Messverfahren zur Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit angewandt. Ziel der vorliegenden Promotionsarbeit ist die epidemiologische Untersuchung von drei mittels des oszillometrischen Verfahrens gemessenen Parametern anhand von Daten der bevölkerungsbezogenen LIFE-Adult-Studie. Es werden verschiedene Einflussfaktoren auf die Pulswellengeschwindigkeit untersucht und erstmals Referenz- und Normalwerte für alle drei Parameter anhand einer großen unizentrischen Population mittels eines einheitlichen Messgerätes zur Verfügung gestellt. Die wesentlichen Ergebnisse dieser Arbeit werden im Rahmen einer Publikation dargestellt.

# Inhaltsverzeichnis

|  |     |
|--|-----|
| Bibliographische Beschreibung  | II  |
| Inhaltsverzeichnis   | III |
| Abkürzungsverzeichnis  | IV  |
| 1 Einführung   | 1   |
| 1.1 Struktur der Arbeit  | 1   |
| 1.2 Arterielle Gefäßsteifigkeit  | 1   |
| 1.3 Zusammenhang von arterieller Gefäßsteifigkeit und Atherosklerose               | 3   |
| 1.4 Pulswellengeschwindigkeit als Maß der arteriellen Gefäßsteifigkeit             | 4   |
| 1.5 Pulswellengeschwindigkeit – Marker des kardiovaskulären Risikos                | 5   |
| 1.6 Vergleichbarkeit verschiedener Parameter der Pulswellengeschwindigkeit         | 7   |
| 1.7 Abhängigkeit der Pulswellengeschwindigkeit von kardiovaskulären Risikofaktoren | 8   |
| 1.8 Epidemiologie der Pulswellengeschwindigkeit                                    | 10  |
| 1.9 Fragestellungen der Arbeit   | 11  |
| 2 Zusammenfassung  | 13  |
| 3 Publikation  | 17  |
| Literaturverzeichnis   | 30  |
| Darstellung des eigenen Beitrags   | 36  |
| Selbstständigkeitserklärung  | 37  |
| Lebenslauf   | 38  |
| Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen                              | 39  |
| Danksagung   | 40  |

## Abkürzungsverzeichnis

|       |   |
|-------|---|
| ABI   | Ankle-Brachial Index                                      |
| baPWV | Brachial-ankle Pulse Wave Velocity                        |
| bfPWV | Brachial-femoral Pulse Wave Velocity                      |
| BMI   | Body Mass Index   |
| cfPWV | Carotid-femoral Pulse Wave Velocity                       |
| ESC   | European Society of Cardiology                            |
| ESH   | European Society of Hypertension                          |
| HDL   | High Density Lipoprotein                                  |
| LDL   | Low Density Lipoprotein                                   |
| LIFE  | Leipziger Forschungszentrum für Zivilisationserkrankungen |
| PWV   | Puls Wave Velocity  |
| SCORE | Systematic Coronary Risk Estimation                       |
| SOP   | Standard Operating Procedure                              |
| WHR   | Waist to Hip Ratio  |

# 1 Einführung

## 1.1 Struktur der Arbeit

Die vorliegende Arbeit ist als Publikationspromotion angelegt. Sie beinhaltet eine veröffentlichte wissenschaftliche Originalpublikation mit Erstautorschaft des Verfassers in einem begutachteten Fachjournal. Die Arbeit ist dabei wie folgt strukturiert: Kapitel 1 gibt eine Einführung in die Thematik der arteriellen Gefäßsteifigkeit und der Pulswellengeschwindigkeit. In den Abschnitten 1.2 und 1.3 wird das Konzept der arteriellen Gefäßsteifigkeit vorgestellt und gegenüber der Atherosklerose abgegrenzt. In den Abschnitten 1.4 bis 1.8 wird auf die Pulswellengeschwindigkeit eingegangen, welche einen nichtinvasiv messbaren Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit darstellt. Es werden bekannte Zusammenhänge mit dem kardiovaskulären Risiko, Assoziationen zu verschiedenen Einflussfaktoren und die aktuelle Datenlage hinsichtlich Referenzwerten entsprechend erläutert. Die genauen Fragestellungen, auf die in dieser Arbeit eingegangen werden soll, werden in Abschnitt 1.9 konkretisiert. Kapitel 2 stellt eine kurze Zusammenfassung der Arbeit und der veröffentlichten Publikation dar. Kapitel 3 beinhaltet die formatierte Publikation, die im medizinischen Fachjournal *Clinical Research in Cardiology* erschienen ist.

## 1.2 Arterielle Gefäßsteifigkeit

Die arterielle Gefäßsteifigkeit ist ein Konzept, welches die strukturellen Eigenschaften der Gefäßwand und deren Auswirkungen auf die Funktion der Arterie beschreibt [1]. Sie beinhaltet als Oberbegriff nicht nur die Arteriosklerose, sondern auch das komplementäre Konzept der Gefäßcompliance bzw. -elastizität [2].

Physiologisch sorgt die Gefäßelastizität der herznahen großen Arterien und insbesondere der aufsteigenden Aorta für eine Dämpfung der pulsatilen Druckschwankungen, die im Rahmen der Herzaktionen entstehen. Dadurch wird ein Teil der durch jeden Herzschlag in den Kreislauf übergeleiteten kinetischen Energie in Wandspannung der dehnbaren Gefäßwände umgewandelt [3]. Diese zwischengespeicherte Energie wird nach dem Schluss der Aortenklappe durch Abfluss aus dem Aortenbogen in Arbeit gegen den Gefäßwiderstand und in Bewegungsenergie umgesetzt. Letztere trägt zum ununterbrochenen phasischen Blutstrom

zwischen den kardialen Kontraktionen bei. Diese auch als Windkesselfunktion bezeichnete Eigenschaft ermöglicht die Umwandlung der Pulsationen in einen nahezu gleichmäßigen Blutfluss in der Mikrozirkulation [3]. Dies spielt vor allem für die Blutversorgung von Organen mit hohem Ruhefluss und niedrigem Gefäßwiderstand, wie in Gehirn und Nieren, eine wichtige Rolle [4].

Das Windkessel-Modell stellt allerdings eine starke schematische Vereinfachung der ausgesprochen komplexen hämodynamischen Vorgänge im arteriellen Gefäßsystem dar [2]. Jedes Gefäßsegment hat zur gleichen Zeit, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß, sowohl Dämpfungs- als auch Transportfunktion inne. Die Compliance und damit Dämpfungsfähigkeit nimmt dabei von der herznahen Aorta hin zu den peripheren kleinen Arterien kontinuierlich ab [2]. Zusätzlich kann die Dehnbarkeit der Arterien vom muskulären, weniger auch der vom elastischen, Typ durch die Endothelfunktion und den Tonus der glatten Gefäßmuskulatur moduliert werden [1].

Kommt es zu einer pathologischen Abnahme der arteriellen Gefäßelastizität, hat dies weitreichende hämodynamische Konsequenzen. Einerseits werden die Pulsationen in der Mikrozirkulation verstärkt, was beispielsweise in Gehirn und Nieren das Risiko für Schlaganfall und Demenz bzw. Niereninsuffizienz begünstigt [4, 5]. Andererseits führt eine Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit zu einer Erhöhung der Nachlast des Herzens. Die Nachlast ist der Widerstand, gegen den der Ventrikel zu Beginn der Öffnung der Aortenklappe das Blut austreibt. Eine arterielle Versteifung führt über zwei Mechanismen zu einem Anstieg der Nachlast: Erstens nimmt die zur Aufdehnung der Arterien benötigte Arbeitsleistung, welche einen wesentlichen Bestandteil der Nachlast darstellt, mit der Gefäßsteifigkeit zu [5, 6]. Zweitens kommt es durch die eingeschränkte Dämpfungsfunktion der versteiften Gefäße zu einem Anstieg des systolischen Blutdrucks, was wiederum zu einer Zunahme der Nachlast beiträgt [6]. Pathophysiologisch führt eine länger bestehende erhöhte Nachlast zu einer Linksherzhypertrophie mit konsekutiver Herzinsuffizienz. Diese geht mit einer beeinträchtigten koronaren Durchblutung bei gleichzeitig erhöhtem myokardialen Sauerstoffbedarf einher [6].

Insgesamt kommt der arteriellen Gefäßsteifigkeit somit eine wichtige Rolle im Zusammenspiel von Gefäßstatus und kardiovaskulärem Risiko zu.

### 1.3 Zusammenhang von arterieller Gefäßsteifigkeit und Atherosklerose

Die Begriffe Arteriosklerose, als wesentlicher Bestandteil des Konzeptes der arteriellen Gefäßsteifigkeit, und Atherosklerose werden irrtümlicherweise häufig synonym verwendet. Bei der Arteriosklerose handelt es sich im Allgemeinen um einen Sammelbegriff für degenerative Veränderungen und Verhärtungen der Arterienwand, einschließlich all ihrer Schichten. Sie beinhaltet laut aktueller Definition drei verschiedene Läsionen: die Atherosklerose, die kalzifizierende Mediaerkrankung vom Typ Mönckeberg und die Arteriolosklerose [7]. Trotz der hohen Prävalenz und Bedeutung von vaskulären Erkrankungen handelt es sich hierbei um keine völlig klare und eindeutige Klassifikation: Die Grundlage für die Nomenklatur ist uneinheitlich, da sie einerseits auf histopathologischen Merkmalen und andererseits auf der Gefäßgröße basiert, die Läsionen werden durch die Begriffe nicht ausreichend präzise beschreiben und weitere wichtige arterielle Läsionen fehlen in der aktuellen Klassifikation [7]. Dies führt dazu, dass der Begriff Arteriosklerose selbst in der Fachliteratur häufig unscharf verwendet wird.

Atherosklerose beschreibt hingegen einen klar definierten, in der Intima stattfindenden, chronisch entzündlichen Prozess. Sie stellt streng genommen die häufigste Untergruppe der Arteriosklerose dar [7]. Laut WHO-Definition handelt es sich bei der Atherosklerose um eine variable Kombination von Intimaveränderungen der Arterien, die aus einer fokalen Anhäufung von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutprodukten, fibrösem Gewebe und Kalkablagerungen bestehen und mit Veränderungen der Media vergesellschaftet sind [8]. Aber nicht nur in der Pathogenese der Atherosklerose, sondern auch der arteriellen Gefäßsteifigkeit spielt eine Verkalkung der Gefäßwände eine wichtige Rolle [9, 10].

Insgesamt erfasst das Konzept der arteriellen Gefäßsteifigkeit, welches den Begriff der Arteriosklerose und damit auch der Atherosklerose einschließt, ergänzend dazu weitere pathophysiologische Prozesse. In zahlreichen Studien wurde bereits eine unabhängige prädiktive Wertigkeit der arteriellen Gefäßsteifigkeit für vorrangig atherosklerotisch bedingte Erkrankungen, wie Schlaganfall und ischämische Herzkrankheit, beschrieben [11–15]. Dies deutet auf eine enge Assoziation zwischen arterieller Gefäßsteifigkeit und kardiovaskulären Erkrankungen unabhängig von klassischen atherosklerotischen Risikofaktoren hin [16]. Daher liegt es nahe, dass Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit einen zusätzlichen Informationsgewinn hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos erbringen können.

## 1.4 Pulswellengeschwindigkeit als Maß der arteriellen Gefäßsteifigkeit

Die Pulswellengeschwindigkeit (pulse wave velocity – PWV) stellt einen nichtinvasiv messbaren Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit dar. Sie ist definiert als die Geschwindigkeit mit der sich die Druckwelle, die durch die systolische Kontraktion des linken Ventrikels erzeugt wird, entlang eines bestimmten Arteriensegmentes bewegt [2]. Die PWV kann bestimmt werden, indem man die Pulswelle an zwei verschiedenen oberflächlichen Arterien ableitet und den Quotienten aus Pulswegstrecke und Pulslaufzeit zwischen den beiden Messpunkten berechnet [17].

Für die Messung der Pulswellengeschwindigkeit steht eine Vielzahl an nichtinvasiven Geräten zur Verfügung. Dabei gibt es große Unterschiede in der Technik zur Erfassung der Pulswelle. Zur Auswahl stehen tonometrische, piezoelektronische, plethysmographische und oszillometrische, sowie sonographische bis hin zu magnetresonanztomographische Methoden. Tonometrische und piezoelektronische Geräte, wie SphygmoCor bzw. Complior, wurden in Studien bislang am häufigsten verwendet und sind validiert [18–21]. Zudem wurden für diese Normwerte anhand großer Kollektive bestimmt [18–21]. Diese Methoden sind jedoch sehr vom Anwender abhängig und erfordern eine intensive Einarbeitung für eine gute Reliabilität innerhalb und zwischen den Anwendern [22]. Seit einigen Jahren ist das neuere, leichter anzuwendende und preiswertere oszillometrische Verfahren verfügbar. In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse dieser vielversprechenden Methode, derer sich auch das in LIFE-Adult eingesetzte Vicorder-Gerät bedient, analysiert. Die gute Reliabilität dieses Apparates wurde in einer Vorstudie bereits demonstriert [17]. Eine externe Validierung ist bislang allerdings noch ausstehend.

Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Pulswelle steht in inverser Beziehung zur Dehnbarkeit der Arterie [23]. Daher nimmt die PWV physiologisch von den zentralen hin zu den peripheren Gefäßabschnitten zu. Jeglicher pathologische Anstieg der Gefäßsteifigkeit führt über eine Verkürzung der Laufzeit ebenfalls zu einer Erhöhung der PWV. Somit stellt die PWV ein Maß für die regionale Gefäßsteifigkeit in dem untersuchten Arteriensegment dar. Sie gibt damit indirekt Auskunft über die physiologischen und pathologisch-akzelerierten degenerativen Veränderungen der großen Arterien [2]. Pathophysiologisch bedeutend ist vor allem die aortale PWV. Diese macht den größten Anteil an der Dämpfungsfunktion aus und verändert sich entscheidend mit dem Alterungsprozess, aber auch durch andere „Verkalkungsprozesse“ wie arterielle Hypertonie und eine Reihe weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren [2].

Ferner kommt es an Stellen mit Impedanzänderung, wie Bifurkationen und insbesondere am Übergang der kleinen Arterien in die Arteriolen, zur Pulswellenreflexion der initialen



Druckwelle [2]. Das Ausmaß hängt zu einem großen Teil von der Geometrie und Anzahl, aber auch vom Tonus der Arteriolen ab [2]. Die reflektierte Welle breitet sich mit der PWV zurück in Richtung des Herzens aus und addiert sich an jeder Stelle zu der anterograden Welle. Gesunde Arterien mit erhaltener Gefäßcompliance verzögern durch ihre Dehnungsfähigkeit die retrograde Welle, sodass diese die aufsteigende Aorta in der späten Systole und frühen Diastole erreicht [24]. Dadurch kommt es zu einer konsekutiven Erhöhung des diastolischen Blutdrucks und Förderung der koronaren Durchblutung.

Steifere Gefäße führen hingegen zu einer verfrühten Pulswellenreflexion [25] und durch die höhere PWV zu einem früheren Eintreffen der retrograden Welle während der Systole. Dadurch kommt es zu einer weiteren Erhöhung des systolischen Blutdrucks und der kardialen Nachlast sowie zu einer zusätzlichen Beeinträchtigung der Koronarperfusion während der Diastole aufgrund eines niedrigeren zentralen diastolischen Blutdrucks [26]. Diese Effekte spielen insbesondere für die Entwicklung einer isolierten systolischen Hypertonie eine Rolle, welche mit rund 60% die häufigste Hypertonieform im Alter darstellt [27, 28].

## 1.5 Pulswellengeschwindigkeit – Marker des kardiovaskulären Risikos

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität weltweit dar [29]. Laut Studien soll ihre Inzidenz in den kommenden Jahren sogar noch weiter steigen [29]. Daher kommt ihrer frühestmöglichen und verlässlichen Erkennung und Behandlung eine bedeutende Rolle zu. Diesem Zweck dient unter anderem eine genaue Evaluation des Gefäßstatus.

Die Degeneration des Gefäßsystems hängt von verschiedenen Faktoren, wie Alter, Blutdruck, metabolischen Parametern, genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen ab. In diesem Zusammenhang wurden diverse Risikomodelle entwickelt, die eine Einschätzung des kardiovaskulären Risikoprofils und eine rechtzeitige Zuweisung zur Primärprävention ermöglichen. Gängigen Modellen, wie der Risikostratifikation anhand SCORE (systematic coronary risk estimation), dem Framingham Risikoscore und der Risikotabelle der ESH/ESC-Leitlinien (European society of hypertension/European society of cardiology), gemeinsam sind folgende traditionelle Risikofaktoren: Alter, Geschlecht, systolischer Blutdruck, Gesamt-Cholesterin und Rauchen [30]. Diese werden für den Framingham Risikoscore lediglich um HDL-Cholesterin (high density lipoprotein), Diabetes und Blutdrucktherapie ergänzt [31]. Nach den aktuellen ESH/ESC-Leitlinien sollen hingegen weitere Faktoren wie BMI (Body Mass Index), Hüftumfang, Diabetes, abnormer Nüchternblutzucker bzw. Glukosetoleranztest, Triglyzeride, LDL- (low density lipoprotein) und HDL-Cholesterin sowie positive

Familienanamnese bezüglich vorzeitiger kardiovaskulärer Erkrankungen Berücksichtigung finden [32].

Obwohl eine Großzahl der kardiovaskulären Erkrankungen und Todesfälle bei Personen mit mindestens einem der traditionellen Risikofaktoren auftritt, ist deren positiver prädiktiver Wert für gesunde Probanden gering [33]. Die Mehrheit der Bevölkerung weist in den klassischen Risikomodellen lediglich ein geringes Risiko auf, kann jedoch trotzdem an kardiovaskulären Ereignissen versterben [33]. Daher sind zusätzlich zu den gängigen kardiovaskulären Risikofaktoren neue und bessere Risikomarker notwendig, die neben einer verlässlichen Prädiktion von kardiovaskulären Ereignissen im Idealfall bereits frühe subklinische Krankheitsanzeichen detektieren können.

Daher schlägt die ESH/ESC-Leitlinie zusätzlich weitere Marker vor, die es ermöglichen sollen, asymptomatischen Organschaden aufzudecken [32]. Dazu zählen unter anderem die echokardiographisch bestimmte linksventrikuläre Hypertrophie, die sonographisch ermittelte atherosklerotische Gefäßwandzunahme bzw. Plaques in den Karotiden, der Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin, als Ausdruck eines Gefäßschadens, sowie die Pulswellengeschwindigkeit [32]. Im Gegensatz zu Echokardiographie und Ultraschall der Halsgefäße, die auf gut ausgebildete Untersucher angewiesen sind, ist die Messung der Pulswellengeschwindigkeit eine relativ einfach durchzuführende und kostengünstige Methode.

In zahlreichen Studien wurde die Pulswellengeschwindigkeit bereits als unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse sowohl in hypertensiven als auch nicht-hypertensiven Personen beschrieben [11–15, 34, 35]. Darüber hinaus wurde in einer Studie gezeigt, dass die Pulswellengeschwindigkeit zu den Markern des subklinischen Organschadens gehört und eine Vorhersage bezüglich kardiovaskulärer Sterblichkeit unabhängig von klassischen Risikofaktoren wie in SCORE erlaubt [33]. Bei Patienten mit Bluthochdruck gilt deren Vorhersagekraft gegenüber klassischen Risikofaktoren sogar als überlegen [12]. In Kombination mit diesen ist somit insgesamt eine bessere Risikovorhersage möglich [33]. Der prädiktive Wert der Pulswellengeschwindigkeit ist dabei insbesondere bei Personen mit niedrigem kardiovaskulären Risiko hoch [12, 33].

Die Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit stellt laut einem Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Arterielle Gefäßsteifigkeit daher mittlerweile ein unabdingbares Diagnostikum in der Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen dar [2].

## 1.6 Vergleichbarkeit verschiedener Parameter der Pulswellengeschwindigkeit

Für die Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit sind verschiedene Ableitorte möglich. Am häufigsten in Studien verwendet und daher am besten validiert ist die Messung der PWV zwischen den Hals- und Oberschenkelgefäßen (carotid-femoral PWV – cfPWV, siehe Abb. 1 a)). Für die cfPWV besteht bisher die größte Evidenz als unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse [11–15, 33, 34]. Viele Probanden empfinden die Halsmanschette jedoch als unangenehm bis intolerabel [36] und im Falle ausgeprägter Adipositas kann es vorkommen, dass die Hals- bzw. Oberschenkelmanschette nicht passt.

Im Gegensatz dazu ist die etwas neuere oszillometrische Bestimmung der PWV zwischen Oberarm- und Tibialisgefäßen (brachial-ankle PWV – baPWV) mittels Oberarm- und Knöchelmanschette wie bei der ABI-Messung (ankle-brachial index) einfacher durchzuführen und wird von den Probanden deutlich besser toleriert (siehe Abb. 1 b)) [37, 37, 38]. Daher stellt die baPWV, die in asiatischen Ländern schon häufiger eingesetzt wird, eine vielversprechende Alternative zur cfPWV dar und legt weitergehende Analysen nahe. Zwischen cfPWV und baPWV wurde bereits eine starke positive Korrelation beschrieben, was dafür spricht, dass baPWV ebenso wie cfPWV ein Maß für die zentrale aortale Gefäßsteifigkeit darstellt [37]. Allerdings fielen die Werte von baPWV im Vergleich zu cfPWV um ungefähr 20 Prozent höher aus [37], was darauf hinweist, dass ein gewisser, wenn auch kleiner Anteil von baPWV zusätzlich durch die Gefäßsteifigkeit der peripheren Arterien vom muskulären Typ bestimmt wird [38].

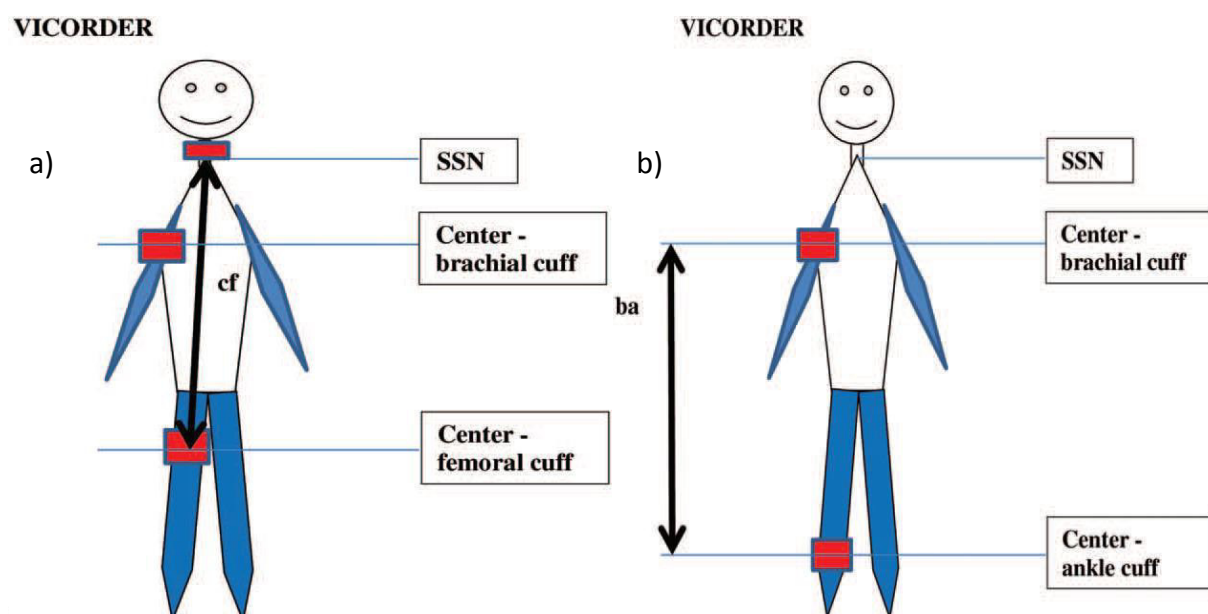


Abbildung 1: Darstellung der Manschettenposition für die Messung von cfPWV in a) und baPWV in b) [17]. Für die Messung von bfPWV befindet sich entsprechend je eine Manschette am Oberarm und am Oberschenkel (nicht dargestellt).

Neben den beiden bereits erwähnten Parametern wurde in der vorliegenden Studie darüber hinaus die Pulswellengeschwindigkeit zwischen Oberarm- und Oberschenkelgefäßen (brachial-femoral PWV – bfPWV) bestimmt. Dieser Parameter verzichtet auf die unkomfortable Halsmanschette und stellt somit eine intermediäre Kombination aus den ersten beiden Verfahren dar. BfPWV wurde bislang noch wenig untersucht, zeigte in einer Studie mit Kindern aber ebenfalls eine gute Korrelation zu der durch cfPWV repräsentierten zentralen Gefäßsteifigkeit [36].

Prinzipiell enthalten alle drei Parameter die pathophysiologisch bedeutsame aortale Pulswellengeschwindigkeit. Dennoch ist die Vergleichbarkeit der Messergebnisse eingeschränkt und entsprechende Normwerte müssen für jeden PWV-Parameter einzeln erarbeitet werden, um diese unabhängig voneinander in zukünftigen Studien und der Diagnostik einsetzen zu können.

## 1.7 Abhängigkeit der Pulswellengeschwindigkeit von kardiovaskulären Risikofaktoren

Laut aktueller Studienlage stellen Alter und Blutdruck die beiden mit Abstand wichtigsten Einflussgrößen auf die Pulswellengeschwindigkeit dar [16, 18, 39]. Mit zunehmendem Alter versteifen die großen Arterien und dabei vorrangig die Aorta. Die Ursache liegt zum einen in der physiologischen Materialermüdung des Elastins, einer ausgesprochen inerten Substanz mit jahrzehntelanger Halbwertszeit [2]. Hinzu kommen verschiedene degenerative Veränderungen, die durch eine langjährige Bluthochdruck-Exposition beschleunigt werden: Auffaserung des lamellaren Elastins aufgrund mechanischer Belastung, Umwandlung in kaum elastisches Kollagen und dessen Akkumulation als Ersatz für den Elastinverlust und Quervernetzung von benachbarten Kollagenfasern durch Endprodukte fortgeschrittener Glykierung [40].

Hinsichtlich eines Einflusses weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die PWV, wie metabolischer und adipositasbezogener Parameter, Diabetes und Rauchen, sind die Aussagen in der Literatur derzeit uneinheitlich. Zwar wurden in zahlreichen unabhängigen Studien Assoziationen zu baPWV für klassische Risikofaktoren der Atherosklerose, wie BMI, zentrale Adipositas, Triglyzeride, Nüchternblutzucker, Harnsäure und niedriges HDL-Cholesterin beschrieben, jedoch jeweils nur für einige dieser Faktoren und in unterschiedlichen Kombinationen [41–44]. Im Vergleich zu Alter und Blutdruck zeigten alle weiteren Risikofaktoren aber stets nur eine begrenzte zusätzliche Aussagekraft.

In der Mehrheit der korrespondierenden Studien fanden sich in der multivariaten Regression keine unabhängigen Assoziationen zwischen cfPWV und Geschlecht, LDL-, HDL- und Gesamt-Cholesterin, Triglyzeriden, Rauchen oder BMI [16].

Da Diabetes mellitus die Atherosklerose beschleunigt und eine Hauptursache in der Pathogenese der Mönckeberg-Sklerose und der Arteriosklerose darstellt, scheint ein enger Zusammenhang zur arteriellen Gefäßsteifigkeit naheliegend. So konnten Kim et al. in ihrer Studie eine positive Korrelation zwischen Diabetes und invasiv gemessener PWV nachweisen [45]. Diese Ergebnisse konnten indes nur in einem kleinen Anteil der nichtinvasiven Studien reproduziert werden [44, 46]. Für erhöhte Werte der Nüchtern glukose als Teil des metabolischen Syndroms wurden hingegen mehrfach unabhängige Assoziationen beschrieben [47–49].

Zwischen Rauchen und PWV finden sich in der Literatur sowohl positive als auch negative Korrelationen. Eine Studie von Jatoi et al. ergab, dass Raucherstatus positiv und Abstinenzdauer negativ mit der zentralen Gefäßsteifigkeit (cfPWV) korreliert [50]. Eine kürzlich publizierte Studie konnte diese Ergebnisse nicht belegen [51]. Im Gegensatz dazu zeigte die periphere Gefäßsteifigkeit (femoral-ankle PWV) entgegen der allgemeinen Erwartung eine negative Korrelation zu Rauchen [51]. Die Autoren mutmaßen, dass der gut dokumentierte schädliche Effekt von Rauchen auf die Gefäße keine zunehmende Versteifung beinhaltet [51].

Bemerkenswert ist, dass es für die Pulswellengeschwindigkeit einerseits eine gute Evidenzlage in der Prädiktion von kardiovaskulären Ereignissen gibt, andererseits jedoch keine eindeutige Abhängigkeit zu klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, abgesehen von Alter und Blutdruck, besteht. Daher bleibt zu diskutieren, ob die prognostische Wertigkeit der Pulswellengeschwindigkeit unabhängig von den klassischen Risikofaktoren mit dem Prozess der Gefäßalterung und der Lebenszeitexposition gegenüber erhöhten Blutdruckwerten zusammenhängt [16]. Doch bezüglich Ursache und Wirkung gilt es zu bedenken, dass eine erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit aufgrund verfrühter Pulswellenreflexion und erhöhter PWV umgekehrt auch Auslöser einer isolierten Erhöhung des systolischen Blutdrucks sein kann.

## 1.8 Epidemiologie der Pulswellengeschwindigkeit

Aufgrund der unabhängigen Prädiktion von kardiovaskulären Ereignissen und der verlässlichen Detektion von asymptomatischem Organschaden wird die Pulswellengeschwindigkeit bereits von verschiedenen Fachgesellschaften als Diagnostikum zur Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen empfohlen [2, 32]. In den Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie und der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESH/ESC) gehört die Messung der Pulswellengeschwindigkeit zur ersten diagnostischen Reihe in der Risikostratifizierung von Patienten mit Bluthochdruck [32].

Eine zukünftige breite Anwendung der Pulswellengeschwindigkeit in longitudinalen Studien und im klinischen Alltag erfordert praktikable Grenz- beziehungsweise Referenzwerte. ESH/ESC schlagen aktuell als altersunabhängigen fixen Grenzwert für das Vorliegen eines manifesten Endorganschadens eine  $cfPWV \geq 10$  m/s vor [32]. Ab diesem Wert steigt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse deutlich an. Folglich werden für diese Patienten angepasste strengere Therapieziele, wie zum Beispiel ein niedrignormaler systolischer Blutdruck, angestrebt [32]. Ferner empfiehlt sich bei Patienten mit manifestem Endorganschaden im Bereich des arteriellen Gefäßsystems eine gründliche Evaluierung hinsichtlich weiterer Organschäden und kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie deren konsequentes Management [2].

Da sich die Pulswellengeschwindigkeit entscheidend mit dem Alter verändert, birgt ein starrer Grenzwert allerdings das Risiko, dass die PWV-Werte für einen Großteil der „gesunden“ älteren Bevölkerung über diesem liegen. In einer großen Studie zur Ermittlung von Referenzwerten galt dies für über die Hälfte aller Probanden über 60 Jahre [18]. Folglich könnte ein fixer Grenzwert zu einer Übertherapie in dieser Altersgruppe führen. Denn auch wenn der ESH/ESC-Grenzwert durch Outcome-Daten unterstützt wird, besteht bislang noch keine Evidenz für eine nutzbringende Intervention bei erhöhten PWV-Werten [18]. Im Gegensatz dazu berücksichtigen altersadaptierte Referenzwerte die altersabhängige Veränderung der Pulswellengeschwindigkeit. In der praktischen Umsetzung bietet sich hierfür die Bildung von Altersgruppen an, die jeweils eine Altersdekade beinhalten (20 – 29 Jahre, 30 – 39 Jahre etc.), da diese als hinlänglich homogen angesehen werden können. Dieses Vorgehen fand bereits in mehreren Studien Verwendung [18, 39, 42, 52].

Für die Etablierung von allgemeinen Referenzwerten eignen sich bevölkerungsbasierte Studien mit einer möglichst großen Anzahl an Probanden, die mit den gleichen Geräten und anhand einheitlicher SOPs (Standard Operating Procedures) untersucht werden. Des Weiteren bietet es sich an, eine „gesunde“ bzw. Niedrigrisiko-Subgruppe zu extrahieren, um anhand

dieser Normalwerte zu berechnen [18]. Für cfPWV, welche den am besten untersuchten Parameter darstellt, stehen Referenz- und Normalwerte jedoch lediglich anhand einer multizentrischen europäischen Studie mit insgesamt 11092 Probanden zur Verfügung [18]. Diese Studie beinhaltet die Ergebnisse unterschiedlicher Messverfahren und Apparate, wie Compilor, SphygmoCor und weiterer nicht näher beschriebener Geräte [18]. Darüber hinaus ermittelte eine PubMed-Metaanalyse für Studien mit Compilor der Jahre 1995 bis 2005 einen Referenzbereich und Perzentilenkurven für cfPWV anhand von 8167 Probanden [20]. Bis jetzt gibt es lediglich eine unizentrische Studie zu mittels Vicorder bestimmter cfPWV, die mit 318 Probanden jedoch nur ein relativ kleines Kollektiv umfasst [39].

In asiatischen Ländern wie Japan, China und Korea findet der neuere Parameter baPWV schon seit längerer Zeit Anwendung. Daher sind mehrere Studien an asiatischen Populationen zur Bestimmung von Referenzwerte für baPWV mittels des oszillometrischen Messverfahrens verfügbar [42, 52, 53]. Erst kürzlich wurden neue Referenzwerte für baPWV nach Alters- und Blutdruckgruppen stratifiziert veröffentlicht, die anhand einer großen unizentrischen chinesischen Kohorte von 5757 Probanden erhoben wurden [52].

In den meisten Studien werden die Referenzwerte als Mittelwerte mit der zweifachen Standardabweichung und als Mediane mit dem 90%-Intervall angegeben [18, 52]. Vor allem im Kindesalter spielen zudem Perzentilenkurven eine wichtige Rolle für die Darstellung der altersgemäßen Entwicklung verschiedener Parameter. So sind auch für die Pulswellengeschwindigkeit bereits mehrere Studien an Kindern vorhanden, die Perzentilenkurven für cfPWV bereitstellen [19, 54, 55]. Khoshdel et al. verwenden für die Darstellung der altersabhängigen Entwicklung der Pulswellengeschwindigkeit erstmals auch im Erwachsenenalter Perzentilenkurven für die PWV [20]. Auf deren Grundlage ermittelten sie den Referenzbereich als 95%-Intervall. Dies stellt im Gegensatz zu dem oben genannten 90%-Intervall die gängige Referenzspanne für die meisten medizinischen Tests dar [20].

## 1.9 Fragestellungen der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, einen Beitrag zur epidemiologischen Erforschung der arteriellen Gefäßsteifigkeit zu leisten. Dazu wurden drei verschiedene Parameter der Pulswellengeschwindigkeit, einem einfach zu erhebenden nichtinvasiven Maß für arterielle Gefäßsteifigkeit, untersucht: brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV), brachial-femoral pulse wave velocity (bfPWV) und carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV). Diese wurden im Rahmen der großen bevölkerungsbezogenen LIFE-Adult-Studie mittels des oszillometrischen Messgerätes Vicorder erhoben. Ein Hauptziel der LIFE-Adult-Studie ist die

epidemiologische Untersuchung von frühen Krankheitsmarkern bedeutender Zivilisationskrankheiten wie den vaskulären Erkrankungen [56].

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit folgenden Fragen:

1. Wie stark korrelieren die unterschiedlichen Parameter der Pulswellengeschwindigkeit miteinander oder sind diese sogar untereinander austauschbar?
2. Welche kardiovaskulären Risikofaktoren haben Einfluss auf die Pulswellengeschwindigkeit und in welchem Ausmaß?
3. Welche Referenz- und Normalbereiche lassen sich aus den Daten ableiten?

Diese Fragen werden in der aufgeführten Publikation ausführlich analysiert und beantwortet.

Diese Arbeit ist im Folgenden zusammengefasst.



## 2 Zusammenfassung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades  
Dr. med.

Epidemiologie der Pulswellengeschwindigkeit – Bestimmung von  
Einflussfaktoren und Referenzwerten anhand der bevölkerungsbezogenen  
LIFE-Adult-Studie

eingereicht von Daniel Baier

angefertigt an der Universität Leipzig, Medizinische Fakultät, Institut für  
Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE)

betreut von Prof. Dr. Markus Scholz

Februar 2019

Die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) gibt als Maß der arteriellen Gefäßsteifigkeit Auskunft über den Zustand des arteriellen Gefäßsystems eines Individuums. Eine genaue Einschätzung des Gefäßstatus spielt angesichts der gegenwärtigen und weiter wachsenden Bedeutung von kardiovaskulären Erkrankungen für die weltweite Morbidität und Mortalität eine fundamentale Rolle. Bisherige konventionelle Risikomodelle bilden das kardiovaskuläre Risiko allerdings nur unzureichend ab. In diesem Zusammenhang stellt die Pulswellengeschwindigkeit eine vielversprechende Ergänzung dar, da sie neben ihrer prädiktiven Wertigkeit für kardiovaskuläre Ereignisse bereits subklinischen Organschaden detektieren kann. Ein weiterer Vorteil der Pulswellengeschwindigkeit ist, dass sie einfach und nichtinvasiv mittels des oszillometrischen Verfahrens bestimmt werden kann und sich daher für eine flächendeckende Anwendung in der Primärdiagnostik eignet.

In der zugrundeliegenden Leipziger LIFE-Adult-Studie wurde das Vicorder-Gerät verwendet, welches die Ableitung der Pulswellengeschwindigkeit zwischen den oberflächlichen Arterien von Oberarm und Knöchel (brachial-ankle PWV), Oberarm und Oberschenkel (brachial-femoral PWV) sowie Hals und Oberschenkel (carotid-femoral PWV) erlaubt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die erhobenen Daten zusammenzustellen und aufzuarbeiten, die drei ermittelten Parameter der Pulswellengeschwindigkeit miteinander zu vergleichen und deren Assoziationen zu bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren zu untersuchen. Ein weiteres Hauptziel war die Erstellung von nach Altersgruppen geordneten Normal- und Referenzwerten.

#### Methoden:

Insgesamt wurden die Parameter baPWV und cfPWV im Rahmen der LIFE-Adult-Studie bei 8509 Probanden und bfPWV bei 3904 Probanden im Alter von 19 bis 80 Jahren erhoben. Um annähernd Normalverteilung zu erreichen, wurden die Werte der Pulswellengeschwindigkeit logarithmiert. Die Übereinstimmung von erster und zweiter Messung (verfügbar für 3904 Probanden) wurde mittels Konkordanz-Korrelationskoeffizienten berechnet und für die Korrelation der Parameter untereinander wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson bestimmt.

Für die Untersuchung des unabhängigen Einflusses von bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Alter, Hypertonie, adipositasbezogenen Maßen, Lipidstatus, metabolischen, kardialen und renalen Blutparametern, sowie Rauchen und Diabetes, auf die Pulswellengeschwindigkeit wurde nach erfolgter Identifikation von univariaten Assoziationen ein schrittweises multivariates Regressionsmodell angepasst. Dieses prüft jede Variable vor Einschluss darauf, ob sie einen zusätzlichen unabhängigen Erklärungsbeitrag zu den bereits enthaltenen Faktoren leistet. Als Stärke des Effektes wurde die partielle erklärte Varianz interpretiert.

Des Weiteren erfolgte die Berechnung von Referenzwerten anhand der gesamten Stichprobe und von Normalwerten anhand einer Subgruppe von normotonen Probanden mit Blutdruckwerten unter 130/85 mmHg, keiner diagnostizierten Hypertonie bzw. ohne blutdrucksenkende Medikation und keinen diagnostizierten kardiovaskulären Erkrankungen in der Eigenanamnese. Die Normal- und Referenzwerte wurden nach Altersgruppen (30-39 Jahre, 40-49 Jahre, etc.) geordnet jeweils als Mittelwerte ( $\pm 2$  Standardabweichungen) und Mediane (mit 95%-Intervall) berechnet. Dies berücksichtigt zum einen den großen Einfluss des Alters auf die Gefäßsteifigkeit. Zum anderen ermöglicht es, im Gegensatz zu einem altersunabhängigen fixen Grenzwert, eine aussagekräftige Einschätzung des individuellen Risikos einer Person im Vergleich zu anderen Menschen aus derselben Altersgruppe.

Mittels Quantilregression wurden die Kurven der 2,5ten, 10ten, 50sten, 90sten und 97,5ten Perzentile geschätzt. Die Bereitstellung dieser Perzentilenkurven erlaubt darüber hinaus eine grafische Veranschaulichung der Einordnung eines Individuums und demonstriert bildhaft die Entwicklung der Pulswellengeschwindigkeit mit dem Alter.

#### Ergebnisse:

Im untersuchten Probandenkollektiv zeigen alle drei Parameter der Pulswellengeschwindigkeit eine gute Übereinstimmung zwischen der ersten und zweiten Messung mit Konkordanz-Korrelationskoeffizienten zwischen 0,80 und 0,94. Im Vergleich zu vorherigen Studien fällt die Korrelation der Parameter untereinander mit Korrelationskoeffizienten zwischen 0,46 und 0,60 etwas geringer aus. Ein möglicher Erklärungsansatz ist, dass die Parameter jeweils unterschiedliche Gefäßabschnitte enthalten und die Pulswellengeschwindigkeit in diesen entsprechend variiert. Folglich handelt es sich um eigenständige Parameter, welche nicht ohne weiteres gegeneinander austauschbar sind. Bemerkenswerterweise tragen von den im Endmodell der multivariaten Regression enthaltenen Variablen nur wenige entscheidend zur erklärten Varianz bei. Von diesen stellen Alter, gefolgt vom systolischen Blutdruck, in Übereinstimmung mit einer Großzahl an bisherigen Studien die mit Abstand wichtigsten Einflussfaktoren dar. Gemeinsam reicht ihr Beitrag zur erklärten Varianz von 19 % für cfPWV bis hin zu 55 % für baPWV. Lediglich für bfPWV spielt in der Stichprobe das Geschlecht eine größere Rolle als der Blutdruck. Darüber hinaus bestehen noch geringe unabhängige Assoziationen zu adipositasbezogenen Maßen wie BMI für bfPWV, WHR (waist to hip ratio) für baPWV und Gewicht sowie ebenfalls Geschlecht für cfPWV. Mit weiteren gängigen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Lipidstatus, Diabetes und Rauchen zeigen sich jedoch keine unabhängigen Zusammenhänge in der multivariaten Analyse.

Die Pulswellengeschwindigkeit zeigt einen kontinuierlichen Anstieg mit dem Alter. Dementsprechend steigen auch die berechneten Referenzwerte über alle Alterskategorien hinweg an: für baPWV von 9,3 m/s (Altersgruppe 19-30 Jahre) auf 13,9 m/s (Altersgruppe 70-80 Jahre), für bfPWV von 10,7 m/s auf 21,7 m/s und für cfPWV von 7,3 m/s auf 11,4 m/s. Für die Normalwerte liegen die Bereiche entsprechend bei 9,2-13,0 m/s für baPWV, 10,4-19,4 m/s für bfPWV und 7,2-10,5 m/s für cfPWV. Die Perzentilenkurven der Normal- und Referenzwertpopulation verlaufen dabei annähernd parallel. Lediglich in den höheren Altersgruppen weicht die Subgruppe mit niedrigeren Blutdruckwerten um etwa 1 m/s nach unten ab. Dies deutet umgekehrt auf einen Langzeiteffekt von erhöhten Blutdruckwerten auf die arterielle Gefäßsteifigkeit hin.

### Diskussion:

Da das oszillometrische Vicorder-Gerät eine von vielen nichtinvasiven Methoden zur Pulswellengeschwindigkeitsmessung darstellt, sind für eine gute Vergleichbarkeit mit anderen Messverfahren weitere Untersuchungen erforderlich, wie beispielsweise eine externe Validierung mittels invasiv gemessener arterieller Gefäßsteifigkeit. Methodische Unterschiede, unter anderem in der Messung des korrelierenden Arterienabschnittes, könnten die im Durchschnitt etwas höheren Pulswellengeschwindigkeitswerte der untersuchten Population im Vergleich zu bisherigen Studien erklären. Die LIFE-Adult-Studie ist bislang eine Querschnittstudie mit hauptsächlich gesunden Probanden. Um eine Aussage über die Entwicklung der Pulswellengeschwindigkeit über einen längeren Zeitraum, die Kausalität der Beziehung zum Blutdruck, sowie die Beeinflussbarkeit der Pulswellengeschwindigkeit und Auswirkungen einer etwaigen Modifikation auf kardiovaskuläre Endpunkte treffen zu können, sind weiterführende longitudinale Studien notwendig.

Aufgrund der besseren Compliance und einfacheren Handhabung sowie der stärkeren Assoziation zu Alter und systolischem Blutdruck unterstützen unsere Daten die zukünftige Verwendung des neueren Parameters baPWV als Alternative zum bisherigen Goldstandard cfPWV. Dieser bietet im Rahmen einer umfassenden Erhebung des kardiovaskulären Risikos darüber hinaus die Möglichkeit einer Kombination mit der ABI-Messung.

Bislang existieren in der Literatur für baPWV lediglich Referenzwerte anhand asiatischer Populationen. Für bfPWV gibt es soweit bekannt noch keinerlei Referenzwerte. Auch für den bisherigen Goldstandard cfPWV sind diese an großen Kohorten nur auf der Grundlage heterogener Messverfahren und Populationen bestimmt worden. Für die Interpretation von baPWV und bfPWV in der klinischen Praxis sind verlässliche und vergleichbare Referenzwerte notwendig, die in der vorliegenden Publikation in Form von altersabhängigen Perzentilenkurven für die Gesamtbevölkerung und für die Subgruppe der normotonen Probanden für das Vicorder-Gerät zur Verfügung gestellt werden konnten. Da die Übertragbarkeit von Referenzwerten zwischen den verschiedenen Messtechniken eingeschränkt ist, wurden auch für cfPWV entsprechende Referenzwerte berechnet. Die bereitgestellten Referenz- und Normalwerte sind die ersten auf einer oszillometrischen Pulswellenmessung beruhenden Normwerte anhand einer großen unizentrischen europäischen Population. Es sind darüber hinaus die einzigen, die diese gleichzeitig für drei verschiedene Parameter der Pulswellengeschwindigkeit parallel zur Verfügung stellen. Die Ergebnisse sollen den Einsatz von Pulswellengeschwindigkeitsparametern in der Primärdiagnostik fördern und stellen eine potenzielle Grundlage für die Berechnung von Grenzwerten sowie für ein Therapiemonitoring dar.

## 3 Publikation



# Parameters of pulse wave velocity: determinants and reference values assessed in the population-based study LIFE-Adult

Daniel Baier<sup>1</sup> · Andrej Teren<sup>2,3</sup> · Kerstin Wirkner<sup>2</sup> · Markus Loeffler<sup>1,2</sup> · Markus Scholz<sup>1,2</sup> 

Received: 20 February 2018 / Accepted: 8 May 2018  
© The Author(s) 2018

## Abstract

**Aims and background** Parameters of arterial stiffness such as pulse wave velocity (PWV) were recently proposed as independent risk factors of cardiovascular events. We analyse three PWV parameters in the large population-based study LIFE-Adult to identify risk factors, normal and reference values.

**Methods and results** Brachial-ankle (ba), brachial-femoral (bf) and carotid-femoral (cf) PWV assessment was performed using Vicorder device. 8509 participants aged 19–80 were analysed. PWV parameters were moderately correlated ( $r(\text{ba/bf})=0.6$ ,  $r(\text{ba/cf})=0.46$ ,  $r(\text{bf/cf})=0.59$ ). Age and blood pressure are the dominant determinants of PWV parameters explaining > 18% of variability. Sex was only relevant for bfPWV and cfPWV. All further analysed cardiovascular and other risk factors are of minor importance. We provide age-dependent percentiles for the population (reference values) and for the subgroup of normotonic individuals. All percentiles show a strong increase with age. The difference between normotonic and all individuals is small for younger age groups but increases up to 1 m/s for elderly subjects.

**Conclusion** Our study confirms and further underpins the strong impact of age and blood pressure on arterial stiffness and the relatively weak contribution of other factors, supporting an independent role of arterial stiffness in cardiovascular disease development. Age-dependent reference and normal values were provided on the basis of the so far largest study sample facilitating the implementation of PWV assessment in clinical practice. Due to better compliance, handling and stronger association with age and blood pressure, baPWV could serve as an alternative to cfPWV. Follow-up data are required to estimate the clinical significance of specified PWV cut-offs.

**Keywords** Arterial stiffness · Blood pressure · Cardiovascular risk stratification · Brachial to ankle · Brachial to femoral · Carotid to femoral

## Abbreviations

|       |   |
|-------|---|
| baPWV | Brachial to ankle pulse wave velocity   |
| bfPWV | Brachial to femoral pulse wave velocity |
| BMI   | Body mass index                         |
| cfPWV | Carotid to femoral pulse wave velocity  |
| CR    | Creatinine                              |
| CV    | Cardiovascular                          |
| CVD   | Cardiovascular disease                  |
| CYSC  | Cystatin C                              |

|       |                                      |
|-------|--------------------------------------|
| FPG   | Fasting plasma glucose               |
| HbA1c | Haemoglobin A1c                      |
| HDL   | High-density lipoprotein cholesterol |
| hsCRP | High sensitivity C-reactive protein  |
| INS   | Fasting insulin                      |
| LDL   | Low-density lipoprotein cholesterol  |
| LPA   | Lipoprotein A                        |
| PBNP  | Pro brain natriuretic peptide        |
| PTT   | Pulse transit time                   |
| PWV   | Pulse wave velocity                  |
| TC    | Total cholesterol                    |
| TNT   | Cardiac-specific Troponin T          |
| TG    | Triglycerides                        |
| UA    | Uric acid                            |
| UR    | Urea                                 |
| VC    | Variance coefficient                 |
| WHR   | Waist-to-hip ratio                   |

✉ Markus Scholz  
markus.scholz@imise.uni-leipzig.de

<sup>1</sup> Institute for Medical Informatics, Statistics and Epidemiology, University of Leipzig, Haertelstrasse 16-18, 04107 Leipzig, Germany

<sup>2</sup> LIFE Research Center for Civilization Diseases, Leipzig, Germany

<sup>3</sup> Heart Center Leipzig, Leipzig, Germany

## Background

Cardiovascular disease (CVD) represents the leading cause of morbidity and mortality worldwide [1]. Among markers to assess CVD and its subclinical signs, arterial stiffness has proven to be an important predictor of cardiovascular (CV) events [2]. Arterial stiffness is a concept that refers to the material properties of the arterial wall, which in turn has functional consequences for the artery because it affects the manner in which pressure, blood flow and arterial diameter change with each heartbeat [3]. Within major arteries, stiffness has significant hemodynamic consequences such as reduced compliance and buffering capacity. This results in a premature wave reflection [4] and elevated systolic blood pressure (BP) [5]. Consequently, left ventricular afterload increases, which can lead to left ventricular hypertrophy and increased myocardial oxygen demand [6], whereas coronary perfusion decreases due to diastolic dysfunction [7, 8].

Different parameters of pulse wave velocity (PWV) are used to assess arterial stiffness, among others: brachial to ankle (baPWV), carotid to femoral (cfPWV) and brachial to femoral PWV (bfPWV). Currently, cfPWV is considered the gold standard because of its reliability [9–11]. A large body of evidence demonstrates its predictive value for CV events independent of traditional risk factors [2, 9, 12–18]. Devices used in these studies assessed cfPWV mostly by applanation tonometry or piezoelectric pressure transduction requiring highly experienced and trained operators. The more user—friendly oscillometric assessment of PWV implemented in Vicorder (Vicorder, Skidmore medical, UK) was shown to be comparable with the techniques mentioned above [19]. However, cfPWV assessment as such presumes high degree of technical precision required for carotid and femoral pulse acquisition especially in obese subjects [20, 21]. In this regard, baPWV appears to be a good alternative. It can be easily obtained by wrapping blood pressure cuffs on the extremities which is more convenient for patients and more easily to apply for technical staff [21, 22].

As another option, bfPWV measurement focuses more on central components of the arterial tree, but avoids the uncomfortable neck cuff. Pulse wave acquisition of bfPWV has the advantage of showing no venous artefacts and the measurement is well tolerated even by children [20]. Assessment of bfPWV was rather of exploring interest, since this parameter has been only scarcely investigated so far.

While previous studies demonstrated that age and hypertension [14, 23, 24] strongly influence PWV, the impact of other conventional atherosclerotic risk factors, such as diabetes mellitus [25], metabolic syndrome

[26–28], and smoking [29, 30] is inconsistent. Reference values based on a large-scale European population have only been established for the gold standard cfPWV by one multi-centre study [14]. In spite of its growing importance, to our knowledge, reliable reference values for baPWV, only exist for Asian populations [31, 32]. Similarly, no reference data are available for bfPWV so far.

In the present paper, we used data from the LIFE-Adult study, a large population-based study conducted in the city of Leipzig, Germany, to analyse and compare the three different parameters of pulse wave velocity cfPWV, baPWV and bfPWV, all measured by Vicorder device. Additionally, we examined the influence of CV risk factors on PWV. Provision of normal and reference values in dependence on age for each PWV parameter was another major objective of our study.

## Methods

### Study population

Analyses were performed in the LIFE-Adult study, a single centre, population-based cohort study conducted by the Leipzig Research Centre for Civilization Disease (LIFE). Its objective is to investigate prevalence and early onset markers of civilization diseases, with a major focus on atherosclerosis and vascular disease. Between August 2011 and November 2014 a total of 10,000 participants, with ages ranging from 18 to 80 years underwent an extensive assessment programme including structured interviews, questionnaires, physical and instrumental examinations and biospecimen collection. Details of the study can be found elsewhere [33].

Arterial stiffness was determined by pulse wave velocity and pulse wave analysis. In the present analysis, only participants with at least one brachial-ankle or one carotid-femoral PWV measurement were included, resulting in a total sample size of 8509 subjects. Brachial-femoral PWV assessment was available for 3904 of these individuals (see below).

To determine reference values we analysed all individuals. To determine normal values, we analysed a subgroup of 3099 normotonic participants. Probandes were included in this subgroup when blood pressure was optimal or normal (systolic BP < 130 mmHg/diastolic BP < 85 mmHg) according to the ESH/ESC guidelines [11] and their medical history revealed neither diagnosis nor medication of hypertension nor prevalent CVD.

### Pulse wave measurement

All PWV measurements were performed as previously described, using the oscillometry-based Vicorder device

(Vicorder, Skidmore medical, Bristol, UK) [10]. Validity, intra- and inter-rater reliability and repeatability of the Vicorder device were shown to be good (including in our own hands) [10, 19, 34].

PWV was determined as the ratio of pulse travel distance to pulse transit time (PTT) derived from 2-point diastolic pulse wave analysis. PTT was determined from foot-to-foot real time shift between simultaneous 2-point-recorded pulse wave curves using an in-built cross-correlation algorithm based on the peak of the second derivative of the pressure curve. Pulse waves were recorded upon automatic cuff inflation to approximately 60 mmHg over at least 10 pulsations. Furthermore, central systolic and diastolic blood pressure and augmentation index were assessed applying device-specific brachial pulse wave analysis. All travel distances were measured separately for each assessment using a flexible tape. In case of significant android fat distribution, a slide caliper was used [10]. Travel distance for cfPWV was measured directly from the suprasternal notch to the center of the femoral cuff. BaPWV and bfPWV were measured directly from the center of the brachial to the center of the ankle and femoral cuff, respectively (see Fig. 2 in [10]).

Data regarding acceptability and global time requirements for the Vicorder devices were collected and published elsewhere in detail [35]. All PWV modes were measured subsequently on the right side of the body. For the first half of the study, two measurements of both, baPWV and cfPWV, were performed. Since correlations between the first and second value were high, we used the first value for all analyses to be consistent with the second half of the study. bfPWV was available for a total of 3968 participants and two measurements were performed for most of them ( $n = 3954$ ). Since variance of bfPWV was significantly higher than those of baPWV and cfPWV, we decided to average these two values. Measurements are discarded if the difference of first and second measurement is  $> 5$  m/s (baPWV),  $> 10$  m/s (cfPWV) and  $> 25$  m/s (bfPWV), respectively. This choice is based on a practical, data driven approach resulting in roughly homogeneous distributions of first and second measurements around the diagonal (data not shown). Resulting intra-individual reliabilities assessed in terms of the concordance correlation coefficient (CCC) are high (baPWV: CCC = 0.94, cfPWV: CCC = 0.80, bfPWV: CCC = 0.84) and are in excellent agreement to those observed in our former study [10].

In summary, the following sample sizes for the different PWV parameters are available: 8483 for baPWV, 8460 for cfPWV and 3904 for bfPWV. Obesity status is a strong predictor for an unsuccessful PWV assessment. For example, regarding cfPWV, assessment was unsuccessful in 2.3% of non-obese but in 10.4% of obese subjects (odds ratio = 4.9,  $p < 0.001$ ).

## Laboratory measurements

In the LIFE-Adult study, an extensive panel of laboratory tests covering 83 analytes and biomarkers was performed on fresh biospecimen directly on the day of sample collection in a highly standardized manner [33]. In the present paper, we analysed plasma or serum levels of the following parameters for correlation with PWV parameters: haemoglobin A1c (HbA1c), fasting plasma glucose (FPG), fasting insulin (INS), uric acid (UA), cardiac-specific Troponin T (TNT), pro brain natriuretic peptide (PBNP), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL), low-density lipoprotein cholesterol (LDL), triglycerides (TG), lipoprotein A (LPA), cystatin C (CSYC), creatinine (CR), urea (UR) and high sensitivity C-reactive protein (hsCRP). All blood samples were obtained in a fasting state of at least 8 h. Due to incomplete measurements of some laboratory parameters, numbers may slightly deviate from 8509 for some analytes.

## Other assessments

Blood pressure was measured three times at 3-min intervals using an automatic oscillometric blood pressure monitor (OMRON 705IT, OMRON Medizintechnik Handelsgesellschaft mbH, Mannheim, Germany) after resting for at least 5 min. The first measurement was discarded and the second and third measurements were averaged to obtain the blood pressure.

All participants provided a medical history and underwent anthropometric measurements. Prevalent diabetes was determined by fulfilling at least one of the following conditions: HbA1c  $> 6.5\%$ , the use of hypoglycaemic medications or self-reported diabetes.

Medication was categorized according to ATC code lists. For anti-hypertensive drugs, we summarized the codes C02, C03, C07, C08, and C09 as recommended [36].

## Statistical analysis

Data are expressed as mean ( $\pm$  SD) or median (interquartile range) for continuous variables or number (proportion) of participants for categorical variables. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics, version 24.0 (Armonk, NY: IBM Corp.). All PWV modes, the laboratory parameters as well as weight and body mass index (BMI) were logarithmically transformed to approximate normal distributions.

Differences between two groups were compared by the independent samples *t* test. Linear correlations were determined using Pearson's *r* correlation coefficient and linear regression analysis was performed to evaluate the association between each PWV parameter and other clinical covariates. Multiple regression analysis was performed



using a stepwise regression approach. In each step, a variable is considered for addition to ( $p$  value of  $F$  Test  $< 0.05$ ) or subtraction from ( $p$  value of  $F$  Test  $> 0.10$ ) the set of explanatory variables (forward–backward model selection as implemented in SPSS). This method was chosen to identify independent factors determining PWV. To avoid collinearity issues we only considered SBP as representative for blood pressure for this kind of analysis.

Means ( $\pm 2SD$ ) and medians (95%-interval) of each PWV parameter were calculated according to age category for the normotonic subpopulation (see above) and for the entire study population, to deduce normal and reference ranges of PWV. We also applied quantile regression to obtain smooth reference curves. The *gamlss* package of the statistics software *R* (<http://www.r-project.org>) was used for that purpose. Since bf-mode showed the highest variance with less than half of the measurements available for the modes cf and ba, quantile regression was stabilized by winsorizing values above 60 m/s. 11 such outliers were removed.

## Results

### Cohort description

Mean age of participants was  $57.3 \pm 12.4$  years (range: 19–80), and 51.3% ( $n=4365$ ) of the subjects were women. Anthropometric, hemodynamic and laboratory data of all 8509 participants are shown in Table 1.

Figure 1 depicts the distribution and correlation of the three PWV parameters. Among the PWV parameters, bfPWV showed the largest variation (variance coefficient (VC): 12.6%) while baPWV showed the smallest variation (VC: 6.8%). Of note, pulse wave parameters are only moderately correlated with the strongest correlation observed between baPWV and bfPWV ( $r=0.60$ ).

### Univariate association analysis

Linear regression analysis between PWVs and other clinical variables showed that anthropometric, hemodynamic, cardiac, renal and metabolic variables, atherosclerotic risk factors and medications were univariate associated with all PWV parameters (Table 2). Only Ankle-Brachial-Index and Lipoprotein A did not correlate with any of the PWV parameters. Also, associations for bfPWV and cfPWV are generally weaker than those for baPWV, especially regarding lipid status (e.g., triglycerides  $r=0.25$  for baPWV compared to  $r=0.12$  and  $r=0.14$  for bfPWV and cfPWV respectively). Remarkably, in contrast to common expectation, smoking status correlated negatively with both, baPWV and bfPWV.

### Multivariate association analysis

The results of stepwise multiple regression analysis revealed several independent variables associated with PWV parameters. Age is by far the strongest independent contributor to PWV variability (partial  $q$  ranging from 0.27 for cfPWV to 0.44 for baPWV) followed by systolic blood pressure (partial  $q$  ranging from 0.15 for bfPWV to 0.28 for cfPWV, Table 3), except for bfPWV where sex is the second strongest independent contributor ( $q=0.23$ ).

Due to our large cohort, many variables are significant in the final regression models but do not contribute relevantly in terms of explained variance. Restricting the models to variables which account for at least additional 1% of the explained variance, only three (baPWV), respectively, four (bfPWV, cfPWV) parameters contribute relevantly (Table 3). Besides age and systolic blood pressure, these comprise sex (bfPWV, cfPWV) and the adiposity related measures WHR (baPWV), BMI (bfPWV) and weight (cfPWV).

### Age dependence and reference values

All PWV parameters continuously increase with age. We arranged all ages in groups of decades and present box plots of PWV parameters (Fig. 2).

To obtain normal and reference values for the three different PWV parameters, we calculated means  $\pm 2SD$  and medians with the 2.5 and 97.5th percentile for each age category in (1) the whole study population (SBP mean  $\pm SD$ :  $128 \pm 17$  mmHg, DBP mean  $\pm SD$ :  $75 \pm 9.9$  mmHg) and (2) the subgroup of normotonic subjects (SBP mean  $\pm SD$ :  $116 \pm 8.6$  mmHg, DBP mean  $\pm SD$ :  $71 \pm 6.8$  mmHg). Results are shown in Table 4. Across the age categories, mean normal values rise from 9.2 (age category 18–30 years) to 13.0 m/s (age category 70–80 years) for baPWV, from 10.4 to 19.4 m/s for bfPWV and from 7.2 to 10.5 m/s for cfPWV. For mean reference values, these ranges are 9.3–13.9 m/s, 10.7–21.7 m/s and 7.3–11.4 m/s, respectively.

Age-dependent percentile curves for normal and reference values of PWV parameters are displayed in Fig. 3. Both groups show the same trends. While the reference group and the subgroup of normotonic individuals are almost at the same level for lower age groups, the differences between percentile curves increase up to about 1 m/s for the elderly.

## Discussion

Cardiovascular disease as the leading cause of mortality and morbidity worldwide is predicted to continue to increase in the coming years. Therefore, easy to handle, economical and widely applicable non-invasive assessments of early vascular damage are of great clinical significance. The objective of

**Table 1** Study description

|   | Mean $\pm$ SD                   | Median (interquartile range) |
|---|---------------------------------|------------------------------|
| Age (years)                                   | 57.3 $\pm$ 12.4                 | 57.7 (47.6–68.0)             |
| Male/Female (%)                               | 4145/4364 (48.7/51.3)           |                              |
| Height (m)                                    | 1.71 $\pm$ 0.24                 | 1.70 (1.63–1.77)             |
| Weight (kg)                                   | 79.0 $\pm$ 28.8                 | 77.0 (67.3–87.6)             |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                      | 27.0 $\pm$ 4.5                  | 26.5 (23.8–29.7)             |
| WHR   | 0.9 $\pm$ 0.1                   | 0.93 (0.86–0.99)             |
| Waist (cm)                                    | 96 $\pm$ 13                     | 95 (87–104)                  |
| SBP (mmHg)                                    | 128 $\pm$ 17                    | 127 (117–138)                |
| DBP (mmHg)                                    | 75 $\pm$ 10                     | 75 (69–82)                   |
| cSBP (mmHg)                                   | 130 $\pm$ 16                    | 129 (120–140)                |
| cDBP (mmHg)                                   | 75 $\pm$ 9                      | 74 (68–81)                   |
| AI (%)  | 20 $\pm$ 7                      | 21 (16–25)                   |
| HR (bpm)                                      | 70 $\pm$ 11                     | 69 (63–77)                   |
| ABI   | 1.1 $\pm$ 0.1                   | 1.1 (1.0–1.2)                |
| Diabetes controls/cases (%)                   | 7528/953 (88.8/11.2)            |                              |
| FPG (mmol/l)                                  | 5.7 $\pm$ 1.1                   | 5.4 (5.0–5.9)                |
| INS (pmol/l)                                  | 65.6 $\pm$ 97.1                 | 51.9 (35.7–77.8)             |
| UA ( $\mu$ mol/l)                             | 321.3 $\pm$ 83.5                | 316.0 (260.0–376.0)          |
| TC (mmol/l)                                   | 5.6 $\pm$ 1.1                   | 5.5 (4.9–6.3)                |
| HDL (mmol/l)                                  | 1.6 $\pm$ 0.5                   | 1.6 (1.3–1.9)                |
| LDL (mmol/l)                                  | 3.5 $\pm$ 1.0                   | 3.4 (2.8–4.1)                |
| TG (mmol/l)                                   | 1.4 $\pm$ 1.0                   | 1.2 (0.8–1.6)                |
| LPA (g/l)                                     | 0.2 $\pm$ 0.3                   | 0.10 (0.04–0.27)             |
| TNT (pg/ml)                                   | 6.2 $\pm$ 5.7                   | 4.7 (3.0–7.2)                |
| PBNP (pg/ml)                                  | 114.3 $\pm$ 231.8               | 63.9 (34.8–117.6)            |
| CYSC (mg/l)                                   | 0.9 $\pm$ 0.2                   | 0.9 (0.8–1.0)                |
| CR ( $\mu$ mol)                               | 80.0 $\pm$ 16.8                 | 78.0 (69.0–89.0)             |
| Urea (mmol/l)                                 | 5.0 $\pm$ 1.5                   | 4.8 (4.0–5.7)                |
| eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )             | 84.9 $\pm$ 19.1                 | 83.8 (72.1–96.8)             |
| hsCRP (mg/l)                                  | 2.7 $\pm$ 5.2                   | 1.5 (0.8–2.9)                |
| Smoking Never/Ex/Current (%)                  | 3956/2398/1814 (48.4/29.4/22.2) |                              |
| Anti-diabetic Drugs yes/no (%)                | 730/7764 (8.6/91.4)             |                              |
| Anti-hypertensive Drugs yes/no (%)            | 3527/4967 (41.5/58.5)           |                              |
| Drugs influencing lipid metabolism yes/no (%) | 1073/7421 (12.6/87.4)           |                              |

Description of anthropometric, hemodynamic and laboratory data of all subjects ( $n=8509$ ). Means and standard deviations as well as medians and interquartile ranges are presented

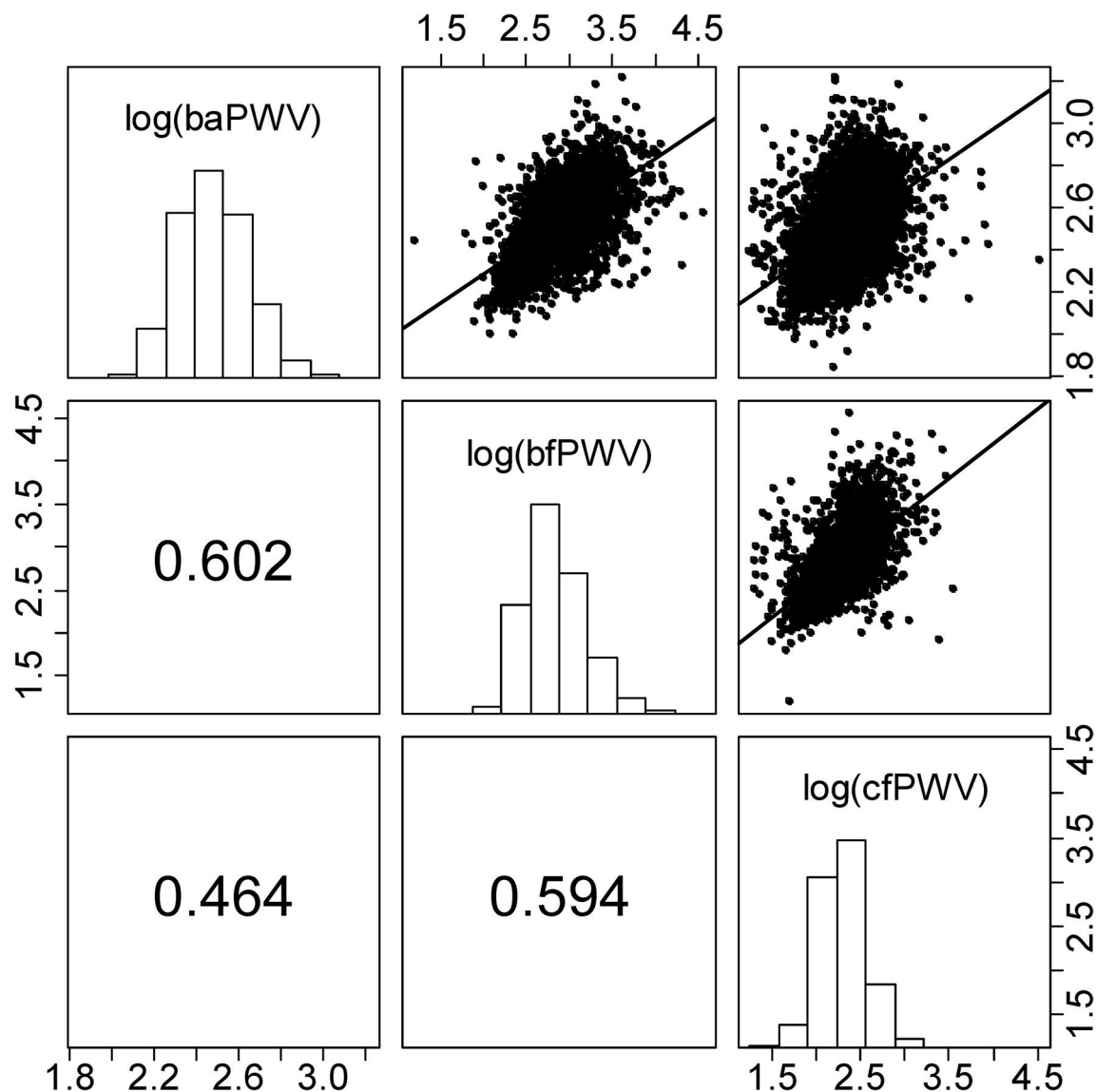
*BMI* body mass index, *WHR* waist-to-hip ratio, *SBP* systolic blood pressure, *DBP* diastolic blood pressure, *cSBP* central systolic blood pressure, *cDBP* central diastolic blood pressure, *AI* augmentation index, *HR* heart rate, *ABI* ankle brachial index, *FPG* fasting plasma glucose, *INS* fasting insulin, *UA* uric acid, *TC* total cholesterol, *LDL* low-density lipoprotein cholesterol, *HDL* high-density lipoprotein cholesterol, *TG* triglyceride, *LPA* lipoprotein A, *TNT* cardiac-specific Troponin T, *PBNP* pro brain natriuretic peptide, *CYSC* cystatin C, *CR* creatinine, *UR* urea, *eGFR* estimated glomerular filtration rate, *hsCRP* high sensitivity C-reactive protein

the present study was the evaluation of the three different PWV parameters baPWV, bfPWV and cfPWV in the large epidemiologic setting of the LIFE-Adult study. We compared these parameters, analysed corresponding influencing factors and established normal and reference values.

Although cfPWV is considered the gold-standard, baPWV has recently emerged to be a more feasible procedure promising better patient compliance. During our

examinations we experienced that cfPWV assessment was sometimes hampered due to intolerance towards the neck cuff or in case of obesity, where the cuff did not fit around the neck or the upper thigh.

Strong positive correlations between cfPWV and baPWV [37] as well as between cfPWV and bfPWV [20] were reported, suggesting that all three parameters of PWV represent central arterial stiffness. In our study, we observed only



**Fig. 1** (Distribution and correlation of the three PWV parameters): We present histograms of logarithmized PWV parameters baPWV, bfPWV and cfPWV in the diagonal, Pearson's correlations in the

lower triangle and scatterplots and linear regression lines in the upper triangle of the matrix

moderate correlations between these parameters. This could be explained by methodological differences of tonometric and oscillometric devices in the detection of the pulse wave and by different methods for measuring the arterial path length. We confirmed the systematic shift of baPWV values compared to cfPWV values (baPWV being 17% higher in our data compared to 18% as observed in [37]).

In line with several previous reports, we observed that age and blood pressure are by far the most important factors influencing PWV parameters, explaining large parts of the overall variance [14, 16, 23, 24, 27, 31, 38]. Concerning the impact of other CV risk factors on PWV, literature is currently inconsistent. Besides age and blood pressure, BMI,

central obesity, triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL), fasting plasma glucose (FPG) and uric acid (UA) were reported to be associated with baPWV [23, 26–28, 31]. We could confirm these significant associations in our cohort. However, these factors contribute only weakly in multivariate analysis. Concerning influencing factors for cfPWV, a review article summarized that the majority of studies found no independent association between cfPWV and sex, total cholesterol, LDL, HDL, TG, smoking or BMI [24]. In our study, none of these factors independently explained more than 1.2% of the variance of cfPWV explaining this observation.

**Table 2** Pearson coefficients of correlation for linear regression analysis between PWV parameters and other clinical variables

|                                    | baPWV              | bfPWV              | cfPWV              |
|------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| <i>N</i>                           | 8483               | 3904               | 8460               |
| Covariate                          | Pearson's <i>r</i> | Pearson's <i>r</i> | Pearson's <i>r</i> |
| <i>Demography</i>                  |                    |                    |                    |
| Age                                | 0.66               | 0.48               | 0.39               |
| Age group                          | 0.64               | 0.47               | 0.15               |
| Sex                                | −0.17              | 0.12               | 0.05*              |
| <i>Anthropometry</i>               |                    |                    |                    |
| Height                             | −0.09              | −0.21              | −0.12              |
| Weight                             | 0.16               | 0.069*             | 0.10               |
| BMI                                | 0.24               | 0.23               | 0.21               |
| WHR                                | 0.41               | 0.13               | 0.15               |
| Waist                              | 0.34               | 0.21               | 0.21               |
| <i>Hemodynamic parameters</i>      |                    |                    |                    |
| BP-Cat                             | 0.48               | 0.22               | 0.27               |
| SBP                                | 0.50               | 0.25               | 0.29               |
| DBP                                | 0.25               | −0.018*            | 0.16               |
| cSBP                               | 0.53               | 0.26               | 0.37               |
| cDBP                               | 0.32               | −0.017*            | 0.20               |
| AI                                 | 0.26               | 0.20               | 0.23               |
| HR                                 | 0.11               | 0.062*             | 0.062*             |
| ABI                                | 0.036*             | 0.003*             | 0.002*             |
| <i>Metabolic parameters</i>        |                    |                    |                    |
| Diabetes                           | 0.24               | 0.19               | 0.13               |
| FPG                                | 0.38               | 0.23               | 0.19               |
| INS                                | 0.25               | 0.16               | 0.15               |
| UA                                 | 0.29               | 0.11               | 0.093*             |
| Lipid status                       |                    |                    |                    |
| TC                                 | 0.15               | 0.088*             | 0.13               |
| LDL                                | 0.15               | 0.072*             | 0.11               |
| HDL                                | −0.11              | −0.012*            | −0.007*            |
| TG                                 | 0.25               | 0.12               | 0.14               |
| LPA                                | 0.025*             | 0.036*             | 0.028*             |
| Cardiac parameters                 |                    |                    |                    |
| TNT                                | 0.39               | 0.24               | 0.18               |
| PBNP                               | 0.27               | 0.26               | 0.18               |
| Renal parameters                   |                    |                    |                    |
| CYSC                               | 0.37               | 0.27               | 0.20               |
| CR                                 | 0.16               | 0.035*             | 0.015*             |
| UR                                 | 0.21               | 0.13               | 0.088*             |
| eGFR                               | −0.43              | −0.32              | −0.24              |
| Inflammation parameter             |                    |                    |                    |
| hsCRP                              | 0.17               | 0.18               | 0.15               |
| Risk behaviour                     |                    |                    |                    |
| Smoking                            | −0.12              | −0.12              | −0.06*             |
| Medication                         |                    |                    |                    |
| Anti-diabetic drugs                | 0.21               | 0.18               | 0.12               |
| Anti-hypertensive drugs            | 0.36               | 0.28               | 0.20               |
| Drugs influencing lipid metabolism | 0.21               | 0.15               | 0.11               |

**Table 2** (continued)

All PWV and laboratory parameters, weight and BMI were logarithmized prior to analysis (in order to approximate normal distributions). Only variables with  $r > 0.1$  were considered to be correlated

*BMI* body mass index, *WHR* waist-to-hip ratio, *BP-Cat.* blood pressure category, *SBP* systolic blood pressure, *DBP* diastolic blood pressure, *cSBP* central systolic blood pressure, *cDBP* central diastolic blood pressure, *AI* augmentation index, *HR* heart rate, *ABI* ankle brachial index, *FPG* fasting plasma glucose, *INS* fasting insulin, *UA* uric acid, *TC* total cholesterol, *LDL* low-density lipoprotein cholesterol, *HDL* high-density lipoprotein cholesterol, *TG* triglyceride, *LPA* lipoprotein A, *TNT* cardiac-specific Troponin T, *PBNP* pro brain natriuretic peptide, *CYSC* cystatin C, *CR* creatinine, *UR* urea, *eGFR* estimated glomerular filtration rate, *hsCRP* high sensitivity C-reactive protein

\*No significant correlation

Though smoking is strongly associated with peripheral vascular disease and arteriosclerosis, the impact on arterial stiffness has been reported inconsistently so far. Jatoi et al. showed that smoking status correlates positively and duration of smoking cessation negatively with cfPWV [30]. However, in a recent study, no association between smoking status and central arterial stiffness (cfPWV) was observed [39]. Only peripheral arterial stiffness (femoral to ankle PWV) showed weak negative correlation with smoking status. The authors concluded that the profound and well-documented adverse effects of cigarette smoking on the vasculature may not include a sustained stiffening of the arteries measured at older age. We could confirm this finding by observing an independent, but small negative correlation of smoking with baPWV, but not for the other PWV parameters.

Given the large evidence of PWV in predicting CV events but lack of strong dependence of PWV parameters on CV risk factors other than age and hypertension, we hypothesize that the prognostic value of PWV may be related to a process of arterial ageing or life time exposure of increased blood pressure independent of traditional CV risk factors [24]. In this sense, our study supports the recommendation of the ESH/ESC guidelines to implement PWV measurement in routine CV risk assessment, in addition to known atherosclerotic risk factors [11].

In these guidelines, a fixed threshold of 10 m/s was proposed for cfPWV regardless of age [11, 40]. However, this leads to a major part of the elderly population being classified at higher risk. For example, in our cohort, 64% of the probands with age > 60 years and even 51% of the normotonic subjects with age > 60 years have cfPWV > 10 m/s. Therefore, we provided age-dependent percentile curves for Vicorder-derived PWV parameters considered in the present study. Compared to a previous study on cfPWV in a large European population, our normal values are in good agreement. On average they are about 15–20% higher, except for

**Table 3** Results of multiple regression analysis of the different PWV parameters with CV risk factors and other clinical variables

| Covariate                                    | <i>B</i> | Beta   | <i>T</i> | <i>p</i> value | 95%-CI ( <i>B</i> ) |         | $\rho$ | cum. R <sup>2</sup> |
|--|----------|--------|----------|----------------|---------------------|---------|--------|---------------------|
| <i>Multiple regression analysis of baPWV</i> |          |        |          |                |                     |         |        |                     |
| Constant                                     | 1.60     |        | 38.3     | <0.001         | 1.52                | 1.69    |        |                     |
| <b>Age</b>                                   | 0.0069   | 0.51   | 55.5     | <0.001         | 0.0066              | 0.0071  | 0.439  | 0.442               |
| <b>SBP</b>                                   | 0.0031   | 0.30   | 34.9     | <0.001         | 0.0029              | 0.0033  | 0.276  | 0.547               |
| <b>WHR</b>                                   | 0.20     | 0.11   | 9.54     | <0.001         | 0.16                | 0.24    | 0.076  | 0.563               |
| TG   | 0.021    | 0.064  | 6.84     | <0.001         | 0.015               | 0.027   | 0.054  | 0.568               |
| FPG  | 0.049    | 0.048  | 4.28     | <0.001         | 0.027               | 0.072   | 0.034  | 0.571               |
| Smoke  | −0.0075  | −0.035 | −4.27    | <0.001         | −0.011              | −0.0041 | −0.034 | 0.572               |
| hsCRP  | 0.0079   | 0.044  | 5.12     | <0.001         | 0.0049              | 0.011   | 0.040  | 0.572               |
| BMI  | −0.092   | −0.087 | −7.93    | <0.001         | −0.11               | −0.069  | −0.063 | 0.575               |
| INS  | 0.010    | 0.035  | 3.24     | 0.001          | 0.0038              | 0.016   | 0.026  | 0.576               |
| Diabetes                                     | 0.017    | 0.031  | 3.16     | 0.002          | 0.0065              | 0.028   | 0.025  | 0.577               |
| UA   | 0.013    | 0.021  | 2.16     | 0.031          | 0.0012              | 0.026   | 0.017  | 0.577               |
| <i>Multiple regression analysis of bfPWV</i> |          |        |          |                |                     |         |        |                     |
| Constant                                     | 0.33     |        | 1.71     | 0.088          | −0.049              | 0.71    |        |                     |
| <b>Age</b>                                   | 0.011    | 0.39   | 20.6     | <0.001         | 0.010               | 0.012   | 0.390  | 0.216               |
| <b>Sex</b>                                   | 0.17     | 0.23   | 11.4     | <0.001         | 0.14                | 0.20    | 0.229  | 0.244               |
| <b>SBP</b>                                   | 0.0030   | 0.14   | 7.49     | <0.001         | 0.0022              | 0.0037  | 0.152  | 0.264               |
| <b>BMI</b>                                   | 0.23     | 0.099  | 5.07     | <0.001         | 0.14                | 0.32    | 0.104  | 0.280               |
| Diabetes                                     | 0.076    | 0.068  | 3.72     | <0.001         | 0.036               | 0.12    | 0.076  | 0.284               |
| UA   | 0.078    | 0.057  | 2.55     | 0.011          | 0.018               | 0.14    | 0.052  | 0.286               |
| <i>Multiple regression analysis of cfPWV</i> |          |        |          |                |                     |         |        |                     |
| Constant                                     | 0.72     |        | 7.68     | <0.001         | 0.54                | 0.91    |        |                     |
| <b>Age</b>                                   | 0.0079   | 0.36   | 25.1     | <0.001         | 0.0073              | 0.0085  | 0.271  | 0.155               |
| <b>SBP</b>                                   | 0.0035   | 0.20   | 17.5     | <0.001         | 0.0031              | 0.0038  | 0.189  | 0.188               |
| <b>Sex</b>                                   | 0.078    | 0.14   | 10.2     | <0.001         | 0.063               | 0.093   | 0.110  | 0.199               |
| <b>Weight</b>                                | 0.14     | 0.10   | 7.30     | <0.001         | 0.11                | 0.18    | 0.079  | 0.209               |
| TG   | 0.024    | 0.045  | 3.77     | <0.001         | 0.011               | 0.036   | 0.041  | 0.211               |
| TNT  | −0.028   | −0.053 | −3.63    | <0.001         | −0.043              | −0.013  | −0.039 | 0.213               |
| hsCRP  | 0.0071   | 0.025  | 2.12     | 0.034          | 0.00053             | 0.014   | 0.023  | 0.213               |
| Drug hyper                                   | −0.017   | −0.030 | −2.32    | 0.020          | −0.031              | −0.0026 | −0.025 | 0.214               |
| Drug diab                                    | 0.027    | 0.026  | 2.28     | 0.023          | 0.0037              | 0.049   | 0.025  | 0.214               |

All PWV and laboratory parameters, weight and BMI were logarithmized prior to analysis. For the final model, we present name of covariate ranked by model selection, regression coefficient (*B*), standardized regression coefficient (Beta), *T* statistics (*T*), *p* value, 95% confidence interval of *B*, partial correlation ( $\rho$ ) and cumulative explained variance  $R^2$ . Relevant covariables which explain at least 1% additional variance were depicted in bold. Units are the same as in Table 1

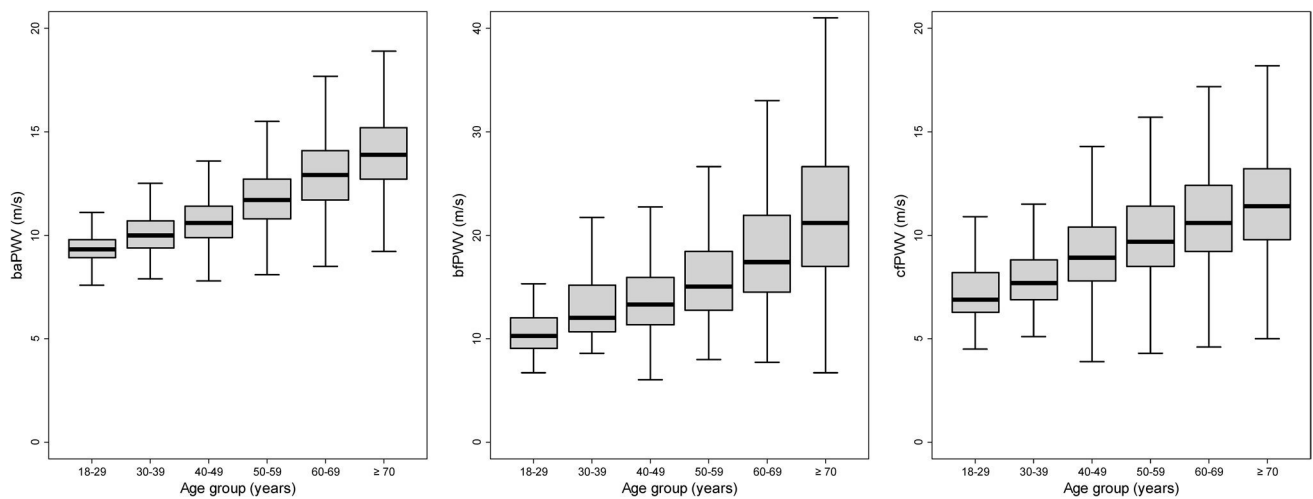
*SBP* systolic blood pressure, *WHR* waist-to-hip ratio, *TG* triglyceride, *BMI* body mass index, *FPG* fasting plasma glucose, *INS* fasting insulin, *hsCRP* high sensitivity C-reactive protein, *UA* uric acid, *TNT* cardiac-specific Troponin T, *Drug hyper* anti-hypertensive drugs, *Drug diab* anti-diabetic drugs

the two highest age decades, which are approximately at the same level (i.e., 2–4% higher) [14]. This corresponds well to the standardization to direct path length and the rescaling factor of 0.8 used for cfPWV in the mentioned study [14].

Regarding baPWV, only reference values in an Asian cohort are available so far [31]. Compared to these data, our reference values of baPWV are about 50% lower. However, comparability is limited due to different techniques of pulse wave measurement (plethysmography vs. oscillometry) and determination of arterial path length (direct vs. estimated

from body height). In addition, our study provides for the first time normal and reference values for bfPWV.

Several limitations of the present study are of note. The age group < 40 years is underrepresented in our study and corresponding PWV percentiles are, therefore, estimated with lower accuracy. The same holds for bfPWV for which only 3904 measurements are available in total. Again, follow-up data regarding future CV events are required to provide reasonable cut-offs of PWV parameters for intervention. Moreover, PWV assessment is significantly more



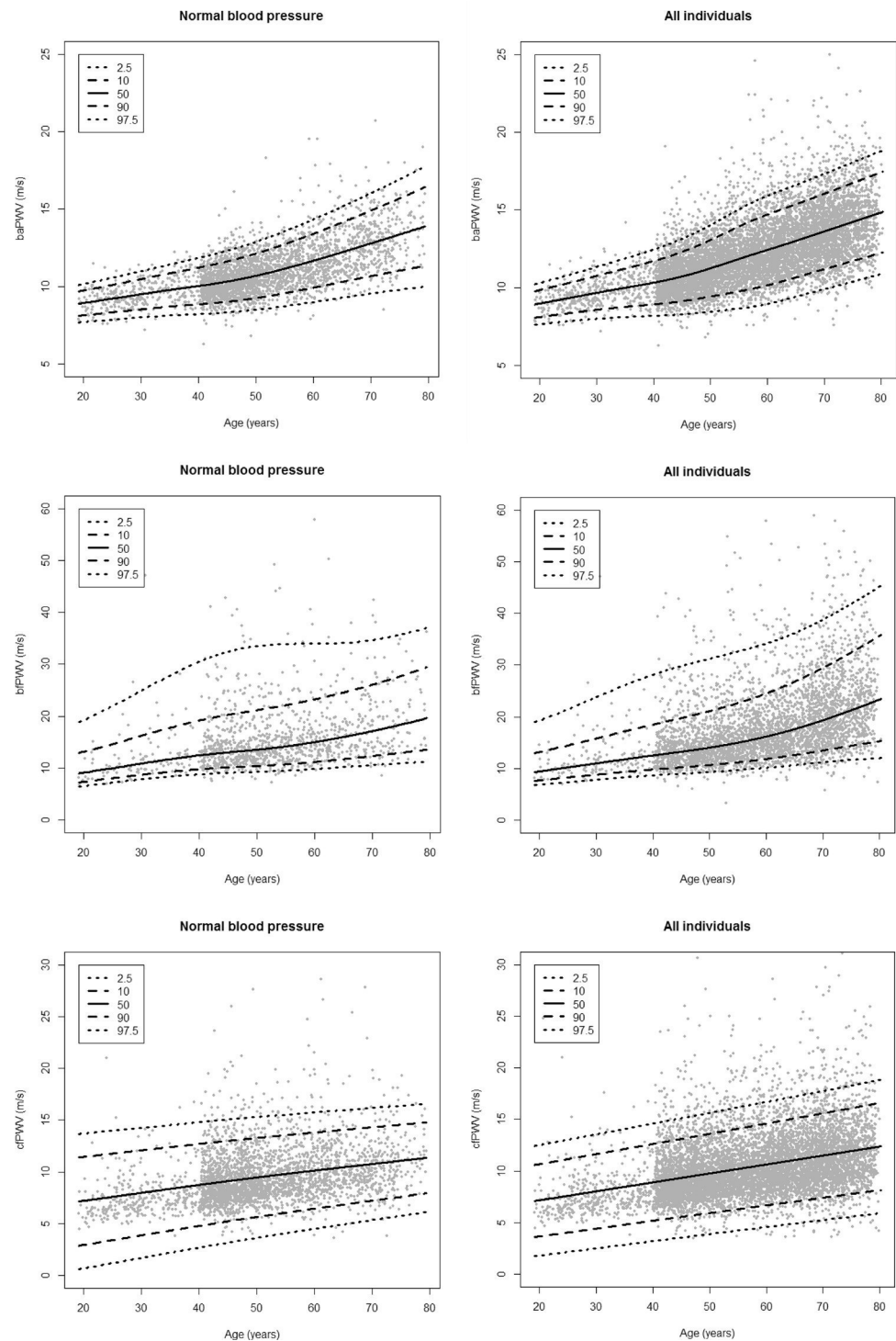
**Fig. 2** (Age dependence of PWV parameters): We present box plots in dependence on age groups for all PWV parameters. Outliers are not displayed. A clear increasing trend with age can be detected. Note that a larger scale was used for bfPWV for better readability

**Table 4** Normal and reference values of PWV parameters

| baPWV                |  | Normal values ( <i>n</i> = 3099) |                     | Reference values ( <i>n</i> = 8483) |                     |
|----------------------|--|----------------------------------|---------------------|-------------------------------------|---------------------|
| Age category (years) |  | Mean ( $\pm$ 2SD)                | Median (ref. range) | Mean ( $\pm$ 2SD)                   | Median (ref. range) |
| 18–29                |  | 9.2 (7.9–10.8)                   | 9.2 (7.8–11.1)      | 9.3 (7.9–11.0)                      | 9.3 (7.8–11.4)      |
| 30–39                |  | 9.9 (8.2–11.8)                   | 9.8 (8.2–11.8)      | 10.0 (8.2–12.2)                     | 10.0 (8.3–12.3)     |
| 40–49                |  | 10.3 (8.5–12.5)                  | 10.2 (8.6–12.5)     | 10.7 (8.5–13.4)                     | 10.6 (8.7–13.7)     |
| 50–59                |  | 11.1 (8.8–13.8)                  | 11.0 (9.0–13.6)     | 11.8 (8.9–15.5)                     | 11.7 (9.2–15.9)     |
| 60–69                |  | 12.1 (9.4–15.5)                  | 12.0 (9.7–15.9)     | 12.9 (9.8–16.9)                     | 12.9 (10.1–17.1)    |
| $\geq 70$            |  | 13.0 (10.1–16.9)                 | 13.0 (10.3–17.2)    | 13.9 (10.6–18.4)                    | 13.9 (10.6–18.4)    |
| bfPWV                |  | Normal values ( <i>n</i> = 1168) |                     | Reference values ( <i>n</i> = 3904) |                     |
| Age category (years) |  | Mean ( $\pm$ 2SD)                | Median (ref. range) | Mean ( $\pm$ 2SD)                   | Median (ref. range) |
| 18–29                |  | 10.4 (6.1–17.9)                  | 9.9 (6.8–24.4)      | 10.7 (6.4–17.7)                     | 10.3 (6.9–21.9)     |
| 30–39                |  | 12.9 (6.8–24.4)                  | 12.1 (8.8–38.4)     | 13.0 (7.1–23.9)                     | 12.1 (9.0–28.1)     |
| 40–49                |  | 14.0 (7.4–26.3)                  | 13.2 (9.3–31.1)     | 14.0 (7.8–25.2)                     | 13.3 (9.4–28.3)     |
| 50–59                |  | 14.9 (7.9–28.3)                  | 14.2 (9.3–34.2)     | 15.8 (8.5–29.5)                     | 15.1 (9.9–33.5)     |
| 60–69                |  | 16.7 (8.9–31.1)                  | 15.9 (10.6–36.3)    | 18.1 (9.8–33.4)                     | 17.4 (11.0–36.8)    |
| $\geq 70$            |  | 19.2 (9.4–38.9)                  | 18.9 (10.6–41.2)    | 21.7 (10.9–43.2)                    | 21.2 (12.0–47.4)    |
| cfPWV                |  | Normal values ( <i>n</i> = 3092) |                     | Reference values ( <i>n</i> = 8460) |                     |
| Age category (years) |  | Mean ( $\pm$ 2SD)                | Median (ref. range) | Mean ( $\pm$ 2SD)                   | Median (ref. range) |
| 18–29                |  | 7.2 (4.2–12.4)                   | 6.8 (5.0–13.1)      | 7.3 (4.3–12.5)                      | 6.9 (5.1–13.1)      |
| 30–39                |  | 7.8 (5.0–12.2)                   | 7.6 (5.5–14.0)      | 7.9 (5.0–12.4)                      | 7.7 (5.7–13.9)      |
| 40–49                |  | 8.9 (5.4–14.5)                   | 8.6 (6.0–15.2)      | 9.1 (5.6–14.8)                      | 8.9 (6.0–15.7)      |
| 50–59                |  | 9.4 (5.9–15.1)                   | 9.2 (6.1–16.1)      | 9.9 (6.0–16.4)                      | 9.7 (6.4–17.2)      |
| 60–69                |  | 10.1 (6.1–16.7)                  | 9.9 (6.4–18.8)      | 10.7 (6.5–17.6)                     | 10.6 (6.7–17.9)     |
| $\geq 70$            |  | 10.5 (6.3–17.7)                  | 10.6 (6.3–18.1)     | 11.4 (6.8–19.3)                     | 11.4 (6.9–19.6)     |

We present means, standard deviations, medians and reference ranges (2.5–97.5th percentile) of the three PWV parameters (measured in m/s) according to age groups. We analysed all individuals (reference values) and the normotonic subgroup (normal values)

**Fig. 3** (Age-dependent percentile curves for PWV parameters): We present age-dependent percentile curves (2.5, 10, 50, 90 and 97.5th percentile) for all individuals (reference group) and for the subgroup of normotonic individuals



difficult in obese subjects resulting in higher percentages of missing values. This especially applies for cfPWV.

In conclusion, we performed the so far largest population-based study of parallel assessment of three PWV parameters. We confirmed that age and blood pressure are the main determinants of PWV and showed that all other factors are of minor importance. We estimated normal and

reference values for the three different PWV parameters in dependence on age facilitating the implementation of PWV assessments in ongoing and future clinical practice to improve cardiovascular risk stratification. Since baPWV reveals better handling and stronger association with age and blood pressure, it could serve as an alternative to cfPWV.



**Acknowledgements** We wish to thank the entire team of the LIFE-Adult study centre for their skillful technical assistance. We express our appreciation to all participants of the study and thank very much for their time and patience.

**Author contributions** Study conduct and assessments: AT, KW, ML, MS, Data analysis: DB, MS, Paper writing: DB, Contribution to paper writing: MS, Final approval: all authors.

**Funding** This publication is supported by LIFE—Leipzig Research Centre for Civilization Diseases, an organisational unit affiliated to the Medical Faculty of the University of Leipzig, Germany. LIFE is funded by means of the European Union, by the European Regional Development Fund (ERDF) and by funds of the Free State of Saxony within the framework of the excellence initiative (Project Numbers 713-241202, 713-241202, 14505/2470, 14575/2470).

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Ethical approval** The study protocol was approved by the responsible institutional ethics board of the Medical Faculty of the University of Leipzig (263-2009-14122009) and was performed adhering to the principles of the Declaration of Helsinki.

**Informed consent** All participants provided written informed consent.

**Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

## References

- Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C, Hernández-Barrera L, Bibbins-Domingo K, Lozano R, Moran AE (2015) Global overview of the epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease. *Special Issue Atherosclerosis* 46:328–338. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.06.006>
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C (2010) Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 55:1318–1327. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.061>
- Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, Heffernan KS, Lakatta EG, McEniery CM, Mitchell GF, Najjar SS, Nichols WW, Urbina EM, Weber T (2015) Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 66:698–722. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000033>
- Gronda E, Brambilla G, Seravalle G, Maloberti A, Cairo M, Costantino G, Lovett E, Vanoli E, Mancina G, Grassi G (2016) Effects of chronic carotid baroreceptor activation on arterial stiffness in severe heart failure. *Clin Res Cardiol* 105:838–846. <https://doi.org/10.1007/s00392-016-0992-y>
- Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D (2001) Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change. With aging? *Circulation* 103:1245–1249. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.9.1245>
- Nichols WW (2005) Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens* 18:3S–10S. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.10.009>
- Mendonça MI, Reis RP, Sousa AC, Gomes S, Faria P, Pereira A, Silva B, Serrão M, Santos N, Sousa FS, Silva JA, Sousa J, Ornelas I, Freitas S, Cardoso A, Araújo JJ (2009) Pulse wave velocity and coronary risk stratification. *Rev Port Cardiol* 28:155–171
- Camici PG, Olivetto I, Rimoldi OE (2012) The coronary circulation and blood flow in left ventricular hypertrophy. *Special Issue on Coronary Blood Flow* 52:857–864. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.08.028>
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetière P, Benetos A (2001) Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 37:1236–1241
- Teren A, Beutner F, Wirkner K, Löffler M, Scholz M (2016) Relationship between determinants of arterial stiffness assessed by diastolic and suprasystolic pulse oscillometry: comparison of vicorder and vascular explorer. *Medicine (Baltimore)* 95:e2963. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002963>
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, Backer G de, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Burnier M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Tsoufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bajaj J, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyanopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Gillebert TC, Rosei EA, Anker SD, Bauersachs J, Hiltij JB, Caulfield M, Buyzere M de, Geest S de, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Ž, Rydén L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA (2013) 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 34:2159–2219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs151>
- Cooper LL, Palmisano JN, Benjamin EJ, Larson MG, Vasan RS, Mitchell GF, Hamburg NM (2016) Microvascular function contributes to the relation between aortic stiffness and cardiovascular EventsCLINICAL PERSPECTIVE. *Circ Cardiovasc Imaging* 9:e004979. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.004979>
- Niiranen TJ, Kalesan B, Hamburg NM, Benjamin EJ, Mitchell GF, Vasan RS (2016) Relative contributions of arterial stiffness and hypertension to cardiovascular disease: The Framingham heart study. *J Am Heart Assoc* 5. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004271>
- (2010) Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: ‘establishing normal and reference values’. *Eur Heart J* 31:2338–2350. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq165>
- Khoshdel AR, Thakkinstian A, Carney SL, Attia J (2006) Estimation of an age-specific reference interval for pulse wave velocity: a meta-analysis. *J Hypertens* 24:1231–1237. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000234098.85497.31>
- Müller J, Oberhoffer R, Barta C, Hulpke-Wette M, Hager A (2013) Oscillometric carotid to femoral pulse wave velocity estimated



- with the vicorder device. *J Clin Hypertens* 15:176–179. <https://doi.org/10.1111/jch.12045>
17. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Olsen MH (2012) Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. *J Hypertens* 30:1928–1936. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328356c579>
  18. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Petersen C, Hildebrandt P, Olsen MH (2010) Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 31:883–891. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp546>
  19. Hickson SS, Butlin M, Broad J, Avolio AP, Wilkinson IB, McEniery CM (2009) Validity and repeatability of the Vicorder apparatus: a comparison with the SphygmoCor device. *Hypertens Res* 32:1079–1085. <https://doi.org/10.1038/hr.2009.154>
  20. Keehn L, Milne L, McNeill K, Chowienzyk P, Sinha MD (2014) Measurement of pulse wave velocity in children: comparison of volumetric and tonometric sensors, brachial-femoral and carotid-femoral pathways. *J Hypertens* 32:1464–1469. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000203>
  21. Sugawara J, Tanaka H (2015) Brachial-ankle pulse wave velocity: myths, misconceptions, and realities. *Pulse* 3:106–113. <https://doi.org/10.1159/000430771>
  22. Massmann A, Stemler J, Fries P, Kubale R, Kraushaar LE, Buecker A (2017) Automated oscillometric blood pressure and pulse-wave acquisition for evaluation of vascular stiffness in atherosclerosis. *Clin Res Cardiol* 106:514–524. <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1080-7>
  23. Tomiyama H, Yamashina A, Arai T, Hirose K, Koji Y, Chikamori T, Hori S, Yamamoto Y, Doba N, Hinohara S (2003) Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement—a survey of 12517 subjects. *Atherosclerosis* 166:303–309
  24. Cecelja M, Chowienzyk P (2009) Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension* 54:1328–1336. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137653>
  25. Stehouwer CDA, Henry RMA, Ferreira I Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia* 51:527. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0918-3>
  26. Chen L, Zhu W, Mai L, Fang L, Ying K (2015) The association of metabolic syndrome and its components with brachial-ankle pulse wave velocity in south China. *Atherosclerosis* 240:345–350. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.031>
  27. Gomez-Sanchez L, Garcia-Ortiz L, Patino-Alonso MC, Recio-Rodriguez JJ, Fernando R, Marti R, Agudo-Conde C, Rodriguez-Sanchez E, Maderuelo-Fernandez JA, Ramos R, Gomez-Marcos MA (2016) Association of metabolic syndrome and its components with arterial stiffness in Caucasian subjects of the MARK study: a cross-sectional trial. *Cardiovasc Diabetol* 15:148. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0465-7>
  28. Wang A, Su Z, Liu X, Yang Y, Chen S, Wang S, Luo Y, Guo X, Zhao X, Wu S (2016) Brachial-ankle pulse wave velocity and metabolic syndrome in general population: the APAC study. *BMC Cardiovasc Disord* 16:228. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0409-x>
  29. Levenson J, Simon AC, Cambien FA, Beretti C (1987) Cigarette smoking and hypertension. Factors independently associated with blood hyperviscosity and arterial rigidity. *Arteriosclerosis* 7:572–577
  30. Jatoti NA, Jerrard-Dunne P, Feely J, Mahmud A (2007) Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness and aortic wave reflection in hypertension. *Hypertension* 49:981–985. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087338>
  31. Ai ZS, Li J, Liu ZM, Fan HM, Zhang DF, Zhu Y, Zhang LJ, Zhu WQ, Bao Y (2011) Reference value of brachial-ankle pulse wave velocity for the eastern Chinese population and potential influencing factors. *Braz J Med Biol Res* 44:1000–1005
  32. Jang SY, Ju EY, Huh EH, Kim JH, Kim DK (2014) Determinants of brachial-ankle pulse wave velocity and carotid-femoral pulse wave velocity in healthy Koreans. *J Korean Med Sci* 29:798–804. <https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.6.798>
  33. Loeffler M, Engel C, Ahnert P, Alfermann D, Arelin K, Baber R, Beutner F, Binder H, Brähler E, Burkhardt R, Ceglarek U, Enzenbach C, Fuchs M, Glaesmer H, Girlich F, Hagendorff A, Häntzsch M, Hegerl U, Henger S, Hensch T, Hinz A, Holzendorf V, Husser D, Kersting A, Kiel A, Kirsten T, Kratzsch J, Krohn K, Luck T, Melzer S, Netto J, Nüchter M, Raschpichler M, Rauscher FG, Riedel-Heller SG, Sander C, Scholz M, Schönknecht P, Schroeter ML, Simon J, Speer R, Stäker J, Stein R, Stöbel-Richter Y, Stumvoll M, Tarnok A, Teren A, Teupser D, Then FS, Tönjes A, Treudler R, Villringer A, Weissgerber A, Wiedemann P, Zachariae S, Wirkner K, Thiery J (2015) The LIFE-Adult-Study: objectives and design of a population-based cohort study with 10,000 deeply phenotyped adults in Germany. *BMC Public Health* 15:691. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1983-z>
  34. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, Koji Y, Hori S, Yamamoto Y (2002) Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res* 25:359–364
  35. Teren A, Beutner F, Wirkner K, Loeffler M, Scholz M (2013) Validity, intra- and inter-observer reliability of automated devices for the assessment of ankle brachial index using photoplethysmography. *BMC Cardiovasc Disord* 13:81. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-13-81>
  36. Neuhauser H, Thamm M, Ellert U (2013) Blutdruck in Deutschland 2008–2011: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56:795–801. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1669-6>
  37. Tanaka H, Munakata M, Kawano Y, Ohishi M, Shoji T, Sugawara J, Tomiyama H, Yamashina A, Yasuda H, Sawayama T, Ozawa T (2009) Comparison between carotid-femoral and brachial-ankle pulse wave velocity as measures of arterial stiffness. *J Hypertens* 27:2022–2027. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328332e94e7>
  38. Hamamura M, Mita T, Osonoi Y, Osonoi T, Saito M, Tamasawa A, Nakayama S, Someya Y, Ishida H, Goshio M, Kanazawa A, Watada H (2017) Relationships among conventional cardiovascular risk factors and lifestyle habits with arterial stiffness in type 2 diabetic patients. *J Clin Med Res* 9:297–302. <https://doi.org/10.14740/jocmr2870w>
  39. Camplain R, Meyer ML, Tanaka H, Palta P, Agarwal SK, Aguilar D, Butler KR, Heiss G (2016) Smoking behaviors and arterial stiffness measured by pulse wave velocity in older adults: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am J Hypertens* 29:1268–1275. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv189>
  40. van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienzyk P, Cruickshank JK, Backer T de, Filipovsky J, Huybrechts S, Mattace-Raso FUS, Protogerou AD, Schillaci G, Segers P, Vermeersch S, Weber T (2012) Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 30:445–448. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0>

## Literaturverzeichnis

1. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, Heffernan KS, Lakatta EG, McEniery CM, Mitchell GF, Najjar SS, Nichols WW, Urbina EM, Weber T (2015) Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 66:698–722. doi: 10.1161/HYP.0000000000000033
2. Baulmann J, Nürnberger J, Slany J, Schmieder R, Schmidt-Trucksäss A, Baumgart D, Cremerius P, Hess O, Mortensen K, Weber T (2010) Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellenanalyse. *Dtsch Med Wochenschr* 135 Suppl 1:S4-14. doi: 10.1055/s-0030-1249183
3. Westerhof N, Lankhaar J-W, Westerhof BE (2009) The arterial Windkessel. *Med Biol Eng Comput* 47:131–141. doi: 10.1007/s11517-008-0359-2
4. Hashimoto J (2017) Central Hemodynamics for Management of Arteriosclerotic Diseases. *J Atheroscler Thromb* 24:765–778. doi: 10.5551/jat.40717
5. O'Rourke MF, Hashimoto J (2007) Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* 50:1–13. doi: 10.1016/j.jacc.2006.12.050
6. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D (2001) Does the Relation of Blood Pressure to Coronary Heart Disease Risk Change With Aging? *Circulation* 103:1245–1249. doi: 10.1161/01.CIR.103.9.1245
7. Fishbein GA, Fishbein MC (2009) Arteriosclerosis: rethinking the current classification. *Arch Pathol Lab Med* 133:1309–1316. doi: 10.1043/1543-2165-133.8.1309
8. (1958) CLASSIFICATION of atherosclerotic lesions; report of a study group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 57:1–20
9. Sage AP, Tintut Y, Demer LL (2010) Regulatory mechanisms in vascular calcification. *Nat Rev Cardiol* 7:528–536. doi: 10.1038/nrcardio.2010.115
10. Tsao CW, Pencina KM, Massaro JM, Benjamin EJ, Levy D, Vasan RS, Hoffmann U, O'Donnell CJ, Mitchell GF (2014) Cross-sectional relations of arterial stiffness, pressure pulsatility, wave reflection, and arterial calcification. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 34:2495–2500. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303916
11. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A (2001) Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 37:1236–1241

12. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S (2002) Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Primary Coronary Events in Hypertensive Patients. *Hypertension* 39:10–15. doi: 10.1161/hy0102.099031
13. Mattace-Raso FU, Cammen, Tischa J.M. van der, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM, Witteman JC (2006) Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke. *Circulation* 113:657–663. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555235
14. Mitchell GF, Hwang S-J, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ (2010) Arterial Stiffness and Cardiovascular Events. *Circulation* 121:505–511. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655
15. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C (2010) Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 55:1318–1327. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061
16. Cecelja M, Chowienczyk P (2009) Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension* 54:1328–1336. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137653
17. Teren A, Beutner F, Wirkner K, Löffler M, Scholz M (2016) Relationship Between Determinants of Arterial Stiffness Assessed by Diastolic and Suprasystolic Pulse Oscillometry: Comparison of Vicorder and Vascular Explorer. *Medicine (Baltimore)* 95:e2963. doi: 10.1097/MD.0000000000002963
18. Boutouyrie et al. (2010) Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J* 31:2338–2350. doi: 10.1093/eurheartj/ehq165
19. Reusz GS, Cseprekal O, Temmar M, Kis É, Cherif AB, Thaleb A, Fekete A, Szabó AJ, Benetos A, Salvi P (2010) Reference Values of Pulse Wave Velocity in Healthy Children and Teenagers. *Hypertension* 56:217–224. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.152686
20. Khoshdel AR, Thakkinstian A, Carney SL, Attia J (2006) Estimation of an age-specific reference interval for pulse wave velocity: a meta-analysis. *J Hypertens* 24:1231–1237. doi: 10.1097/01.hjh.0000234098.85497.31
21. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR (2005) Normal Vascular Aging: Differential Effects on Wave Reflection and Aortic Pulse Wave Velocity: The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 46:1753–1760. doi: 10.1016/j.jacc.2005.07.037
22. Hickson SS, Butlin M, Broad J, Avolio AP, Wilkinson IB, McEniery CM (2009) Validity and repeatability of the Vicorder apparatus: a comparison with the SphygmoCor device. *Hypertension Research* 32:1079–1085. doi: 10.1038/hr.2009.154

23. Bramwell JC, Hill AV (1922) The Velocity of the Pulse Wave in Man. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 93:298–306. doi: 10.1098/rspb.1922.0022
24. Oliver JJ, Webb DJ (2003) Noninvasive Assessment of Arterial Stiffness and Risk of Atherosclerotic Events. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 23:554–566. doi: 10.1161/01.ATV.0000060460.52916.D6
25. Gronda E, Brambilla G, Seravalle G, Maloberti A, Cairo M, Costantino G, Lovett E, Vanoli E, Mancina G, Grassi G (2016) Effects of chronic carotid baroreceptor activation on arterial stiffness in severe heart failure. *Clin Res Cardiol* 105:838–846. doi: 10.1007/s00392-016-0992-y
26. Mendonca MI, Reis RP, Sousa AC, Gomes S, Faria P, Pereira A, Silva B, Serrao M, Santos N, Sousa FS, Silva JA, Sousa J, Ornelas I, Freitas S, Cardoso A, Araujo JJ (2009) Pulse wave velocity and coronary risk stratification. *Rev Port Cardiol* 28:155–171
27. Kannel WB (2003) Prevalence and implications of uncontrolled systolic hypertension. *Drugs Aging* 20:277–286
28. Thijs L, Den Hond E, Nawrot T, Staessen JA (2004) Prevalence, pathophysiology and treatment of isolated systolic hypertension in the elderly. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2:761–769. doi: 10.1586/14779072.2.5.761
29. Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C, Hernández-Barrera L, Bibbins-Domingo K, Lozano R, Moran AE (2015) Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Special Issue: Atherosclerosis* 46:328–338. doi: 10.1016/j.arcmed.2015.06.006
30. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, Backer G de, Bacquer D de, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM (2003) Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 24:987–1003
31. D’Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB (2008) General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. *Circulation* 117:743–753. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579
32. Mancina G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, Backer G de, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Burnier M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Tsoufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Gillebert TC, Rosei EA, Anker SD, Bauersachs J, Hitić JB, Caulfield M, Buyzere M de, Geest S de, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc

- V, Germano G, Gielen S, Haller H, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Ž, Rydén L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA (2013) 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 34:2159–2219. doi: 10.1093/eurheartj/ehs151
33. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Petersen C, Hildebrandt P, Olsen MH (2010) Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 31:883–891. doi: 10.1093/eurheartj/ehp546
  34. Niiranen TJ, Kalesan B, Hamburg NM, Benjamin EJ, Mitchell GF, Vasan RS (2016) Relative Contributions of Arterial Stiffness and Hypertension to Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc* 5. doi: 10.1161/JAHA.116.004271
  35. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME (1999) Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 33:1111–1117
  36. Keehn L, Milne L, McNeill K, Chowienczyk P, Sinha MD (2014) Measurement of pulse wave velocity in children: comparison of volumetric and tonometric sensors, brachial-femoral and carotid-femoral pathways. *J Hypertens* 32:1464–1469. doi: 10.1097/HJH.0000000000000203
  37. Tanaka H, Munakata M, Kawano Y, Ohishi M, Shoji T, Sugawara J, Tomiyama H, Yamashina A, Yasuda H, Sawayama T, Ozawa T (2009) Comparison between carotid-femoral and brachial-ankle pulse wave velocity as measures of arterial stiffness. *J Hypertens* 27:2022–2027. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832e94e7
  38. Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Cortez-Cooper MY, DeVan AE, Anton MA, Tanaka H (2005) Brachial–ankle pulse wave velocity: an index of central arterial stiffness? *J Hum Hypertens* 19:401–406. doi: 10.1038/sj.jhh.1001838
  39. Müller J, Oberhoffer R, Barta C, Hulpke-Wette M, Hager A (2013) Oscillometric Carotid to Femoral Pulse Wave Velocity Estimated With the Vicorder Device. *The Journal of Clinical Hypertension* 15:176–179. doi: 10.1111/jch.12045
  40. Díez J (2008) *Arterial Stiffness and Extracellular Matrix* 44. Karger Publishers. <http://www.karger.com/Article/FullText/96722>. doi: 10.1159/000096722
  41. Tomiyama H, Yamashina A, Arai T, Hirose K, Koji Y, Chikamori T, Hori S, Yamamoto Y, Doba N, Hinohara S (2003) Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement--a survey of 12517 subjects. *Atherosclerosis* 166:303–309
  42. Ai ZS, Li J, Liu ZM, Fan HM, Zhang DF, Zhu Y, Zhang LJ, Zhu WQ, Bao Y (2011) Reference value of brachial-ankle pulse wave velocity for the eastern Chinese population and potential influencing factors. *Braz J Med Biol Res* 44:1000–1005

43. Tsai SS, Lin YS, Lin CP, Hwang JS, Wu LS, Chu PH (2015) Metabolic Syndrome-Associated Risk Factors and High-Sensitivity C-Reactive Protein Independently Predict Arterial stiffness in 9903 Subjects With and Without Chronic Kidney Disease. *Medicine (Baltimore)* 94. doi: 10.1097/MD.0000000000001419
44. Hamamura M, Mita T, Osonoi Y, Osonoi T, Saito M, Tamasawa A, Nakayama S, Someya Y, Ishida H, Goshō M, Kanazawa A, Watada H (2017) Relationships Among Conventional Cardiovascular Risk Factors and Lifestyle Habits With Arterial Stiffness in Type 2 Diabetic Patients. *J Clin Med Res* 9:297–302. doi: 10.14740/jocmr2870w
45. Kim EJ, Park CG, Park JS, Suh SY, Choi CU, Kim JW, Kim SH, Lim HE, Rha SW, Seo HS, Oh DJ (2007) Relationship between blood pressure parameters and pulse wave velocity in normotensive and hypertensive subjects: invasive study. *J Hum Hypertens* 21:141–148. doi: 10.1038/sj.jhh.1002120
46. Townsend RR, Wimmer NJ, Chirinos JA, Parsa A, Weir M, Perumal K, Lash JP, Chen J, Steigerwalt SP, Flack J, Go AS, Rafey M, Rahman M, Sheridan A, Gadegbeku CA, Robinson NA, Joffe M (2010) Aortic PWV in chronic kidney disease: a CRIC ancillary study. *Am J Hypertens* 23:282–289. doi: 10.1038/ajh.2009.240
47. Chen L, Zhu W, Mai L, Fang L, Ying K (2015) The association of metabolic syndrome and its components with brachial-ankle pulse wave velocity in south China. *Atherosclerosis* 240:345–350. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.031
48. Gomez-Sanchez L, Garcia-Ortiz L, Patino-Alonso MC, Recio-Rodriguez JI, Fernando R, Marti R, Agudo-Conde C, Rodriguez-Sanchez E, Maderuelo-Fernandez JA, Ramos R, Gomez-Marcos MA (2016) Association of metabolic syndrome and its components with arterial stiffness in Caucasian subjects of the MARK study: a cross-sectional trial. *Cardiovasc Diabetol* 15:148. doi: 10.1186/s12933-016-0465-7
49. Wang A, Su Z, Liu X, Yang Y, Chen S, Wang S, Luo Y, Guo X, Zhao X, Wu S (2016) Brachial-ankle pulse wave velocity and metabolic syndrome in general population: the APAC study. *BMC Cardiovasc Disord* 16:228. doi: 10.1186/s12872-016-0409-x
50. Jatoi NA, Jerrard-Dunne P, Feely J, Mahmud A (2007) Impact of Smoking and Smoking Cessation on Arterial Stiffness and Aortic Wave Reflection in Hypertension. *Hypertension* 49:981–985. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087338
51. Camplain R, Meyer ML, Tanaka H, Palta P, Agarwal SK, Aguilar D, Butler KR, Heiss G (2016) Smoking Behaviors and Arterial Stiffness Measured by Pulse Wave Velocity in Older Adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Hypertens* 29:1268–1275. doi: 10.1093/ajh/hpv189
52. Yiming G, Zhou X, Lv W, Peng Y, Zhang W, Cheng X, Li Y, Xing Q, Zhang J, Zhou Q, Zhang L, Lu Y, Wang H, Tang B (2017) Reference values of brachial-ankle pulse wave velocity

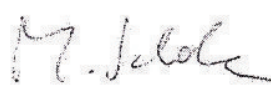
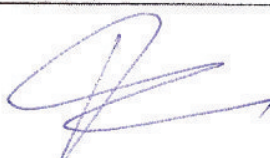
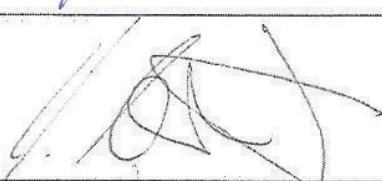

- according to age and blood pressure in a central Asia population. PLOS ONE 12:e0171737. doi: 10.1371/journal.pone.0171737
53. Jang SY, Ju EY, Huh EH, Kim JH, Kim DK (2014) Determinants of Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity and Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity in Healthy Koreans. J Korean Med Sci 29:798–804. doi: 10.3346/jkms.2014.29.6.798
54. Elmenhorst J, Hulpke-Wette M, Barta C, Dalla Pozza R, Springer S, Oberhoffer R (2015) Percentiles for central blood pressure and pulse wave velocity in children and adolescents recorded with an oscillometric device. Atherosclerosis 238:9–16. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.11.005
55. Thurn D, Doyon A, Sözeri B, Bayazit AK, Canpolat N, Duzova A, Querfeld U, Schmidt BM, Schaefer F, Wühl E, Melk A (2015) Aortic Pulse Wave Velocity in Healthy Children and Adolescents: Reference Values for the Vicorder Device and Modifying Factors. Am J Hypertens 28:1480–1488. doi: 10.1093/ajh/hpv048
56. Loeffler M, Engel C, Ahnert P, Alfermann D, Arelin K, Baber R, Beutner F, Binder H, Brähler E, Burkhardt R, Ceglarek U, Enzenbach C, Fuchs M, Glaesmer H, Girlich F, Hagendorff A, Häntzsch M, Hegerl U, Henger S, Hensch T, Hinz A, Holzendorf V, Husser D, Kersting A, Kiel A, Kirsten T, Kratzsch J, Krohn K, Luck T, Melzer S, Netto J, Nüchter M, Raschpichler M, Rauscher FG, Riedel-Heller SG, Sander C, Scholz M, Schönknecht P, Schroeter ML, Simon J-C, Speer R, Stäker J, Stein R, Stöbel-Richter Y, Stumvoll M, Tarnok A, Teren A, Teupser D, Then FS, Tönjes A, Treudler R, Villringer A, Weissgerber A, Wiedemann P, Zachariae S, Wirkner K, Thiery J (2015) The LIFE-Adult-Study: objectives and design of a population-based cohort study with 10,000 deeply phenotyped adults in Germany. BMC Public Health 15:691. doi: 10.1186/s12889-015-1983-z

## Darstellung des eigenen Beitrags

### Bestätigung des korrespondierenden Autors und der Mitautoren bezüglich des wissenschaftlichen Beitrags des Promovenden zur Publikation

D. Baier, A. Teren, K. Wirkner, M. Löffler, M. Scholz. Parameters of pulse wave velocity: determinants and reference values assessed in the population-based study LIFE-Adult. Clin Res Cardiol. 2018 May 15. doi: 10.1007/s00392-018-1278-3.

|   |
|---|
| Beiträge von Daniel Baier   |
| Datenkuration   |
| Deskription der Studienpopulation   |
| Statistische Analysen (Univariate und multivariate lineare Regressionsanalysen zur Untersuchung von Einflussvariablen auf die Pulswellengeschwindigkeit, Bestimmung von Normal- und Referenzwerten für die Pulswellengeschwindigkeit) |
| Interpretation der Ergebnisse   |
| Verfassen des Manuskriptes  |

| Korrespondierender Autor | Unterschrift   |
|--------------------------|--|
| Prof. Dr. Markus Scholz  |  |
| Co-Autoren               | Unterschrift   |
| Dr. Andrej Teren         |  |
| PD Dr. Kerstin Wirkner   |  |
| Prof. Dr. Markus Löffler |   |



## Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

.....

Datum

.....

Unterschrift

## Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen

Baier D, Teren A, Wirkner K, Loeffler M, Scholz M (2018) Parameters of pulse wave velocity: determinants and reference values assessed in the population-based study LIFE-Adult. Clin Res Cardiol. doi: 10.1007/s00392-018-1278-3